



Escola Universitària d'Enginyeria
Tècnica Industrial de Barcelona
Consorci Escola Industrial de Barcelona

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA

Volum I

Memòria – Pressupost- Annexos

TREBALL DE FI DE GRAU

“Espectrometria d'impedància elèctrica en temps real de teixit pulmonar in vivo i in situ. Correlació amb malalties pulmonars”

TFG presentat per obtenir el títol de GRAU en
ENGINYERIA BIOMÈDICA

Per **Núria Coll Guich**

Barcelona, 26 d'Abril de 2016

Director: Pere Joan Riu Costa

Departament d'Enginyeria Electrònica (DEE)

Universitat Politècnica de Catalunya (UPC)

ÍNDEX GENERAL

Índex Memòria	7
Resum	9
Resumen	9
Abstract	9
Agraïments	11
CAPÍTOL 1: OBJECTIUS	13
CAPÍTOL 2: INTRODUCCIÓ	15
CAPÍTOL 3: SISTEMA D'ADQUISICIÓ DE DADES	27
CAPÍTOL 4: METODOLOGIA DE PROCESSAMENT	37
CAPÍTOL 5: RESULTATS	51
CAPÍTOL 6: CONCLUSIONS	61
CAPÍTOL 7: BIBLIOGRAFIA.....	63
PRESSUPOST	71
ANNEX.....	79



Escola Universitària d'Enginyeria
Tècnica Industrial de Barcelona
Consorci Escola Industrial de Barcelona

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA

Memòria

TREBALL DE FI DE GRAU



“Espectrometria d'impedància elèctrica en temps real de teixit pulmonar in vivo i in situ. Correlació amb malalties pulmonars”

TFG presentat per obtenir el títol de GRAU en
ENGINYERIA BIOMÈDICA

Per **Núria Coll Guich**

Barcelona, 26 d'Abril de 2016

Director: Pere Joan Riu Costa

Departament d'Enginyeria Electrònica (DEE)

Universitat Politècnica de Catalunya (UPC)

ÍNDEX MEMÒRIA

Índex Memòria	7
Resum	9
Resumen	9
Abstract	9
Agraïments	11
CAPÍTOL 1: OBJECTIUS	13
1.1 Motivació	13
1.2 Objectiu general	14
1.3 Objectius específics	14
CAPÍTOL 2: INTRODUCCIÓ	15
2.1 Bioimpedància elèctrica	15
2.1.1 Descripció bàsica	15
2.1.2 Espectroscòpia d'impedància elèctrica	17
2.1.3 Comportament biològic	18
2.2 Pneumologia bàsica	21
2.2.1 Fisiologia respiratòria	21
2.2.2 Patologies pulmonars	22
2.2.3 Broncoscòpia	24
CAPÍTOL 3: SISTEMA D'ADQUISICIÓ DE DADES	27
3.1 Definició del projecte	27
3.2 El sistema	28
3.2.2 Hardware	28
3.2.2 Software	32
3.2.3 Calibratge	33
3.3 Mesures en pacients	34
CAPÍTOL 4: METODOLOGIA DE PROCESSAMENT	37
4.1 Tractament de dades	37
4.2 Estudi espectral	40
4.2.1 Programa per cada mesura	40
4.2.2 Programa d'obtenció d'estadístiques	41
4.3 Estudi temporal	43
4.3.1 Mostrejat	43
4.2.2 Correlació amb dades fisiològiques	45

4.2.3 Programa de filtratge.....	47
CAPÍTOL 5: RESULTATS	51
5.1 Resultats en escombrat de freqüències	51
5.1.1 Diferenciació paret i pulmó de zones sanes.....	52
5.1.2 Diferències entre teixits sans i patològics	53
5.1.3 Resum	55
5.2 Resultats de l'estudi temporal	57
5.2.1 Influència de la ventilació pulmonar	57
5.2.2 Influència de perfusió cardiovascular	59
CAPÍTOL 6: CONCLUSIONS	61
CAPÍTOL 7: BIBLIOGRAFIA.....	63
7.1 Referències bibliogràfiques	63
7.2 Bibliografia de consulta	64

RESUM

Avaluació de l'efectivitat d'un sistema de diferenciació de teixits pulmonars basat en mesures de impedància elèctrica mitjançant procediments de broncoscòpia en teixit pulmonar humà in vivo i mínimament invasiu.

Per la recollida de dades s'utilitza un catèter amb 4 elèctrodes, capaç d'aplicar un corrent elèctric i mesurar la tensió provocada, obtenint així la impedància a 26 freqüències i la temperatura interior. També es recullen dades fisiològiques pel processat i filtratge.

Es desenvolupa un algorisme mitjançant el software Matlab, per l'estudi de dades d'impedància. Es determinen i es quantifiquen les diferències entre 3 conjunts de mostres, teixit bronquial i teixit alveolar sa i teixit alveolar patològic.

RESUMEN

Avaluación de la efectividad de un sistema para la diferenciación de distintos tejidos pulmonares basado en medidas de impedancia eléctrica mediante procedimientos de broncoscopia en tejido pulmonar humano in vivo y mínimamente invasivo.

Para la recogida de datos se utiliza un catéter con 4 electrodos capaz de aplicar una corriente eléctrica y medir la tensión provocada, obteniendo así la impedancia a 26 frecuencias y la temperatura interior. También se recogen datos fisiológicos para el procesado y filtrado.

Se desarrolla un algoritmo mediante el software Matlab, para el estudio de datos de impedancia. Se determinan y se cuantifican las diferencias entre 3 conjuntos de muestras, tejido bronquial, tejido alveolar sano y tejido alveolar patológico.

ABSTRACT

Evaluation of the effectiveness of a system for distinguishing differences in lung tissues based on electrical impedance measurements by bronchoscopy procedures in human lung tissue, in vivo and minimally invasive.

For data collection a catheter with four electrodes capable of applying an electric current and measure the voltage caused is used, obtaining the impedance at 26

frequencies and the indoor temperature. Also the physiological data are collected for its processing and filtering.

An algorithm is developed by Matlab software for the study of impedance data. The differences between 3 groups of study are determined and quantified, bronchial tissue, healthy alveolar tissue and pathological alveolar tissue.

AGRAÏMENTS

Voldria donar gràcies al meu tutor del treball, al doctor Pere Joan Riu per l'ajuda, el seguiment i la guia que m'ha donat durant el desenvolupament del projecte, al doctor Ramon Bragós pel suport constant en la part més pràctica del treball. Finalment també m'agradaria agrair al personal mèdic del departament de pneumologia de l'Hospital Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) que han fet possible aquest estudi, els doctors Virginia Pajares, Ana Muñoz-Fernández i Alfonso Torrego.

CAPÍTOL 1: OBJECTIUS

Les malalties respiratòries tenen un impacte enorme a la salut per la seva alta freqüència i morbimortalitat. De fet, segons l'informe de 2014 de l'Institut Nacional d'Estadística, les malalties respiratòries van ser la tercera causa de mort (11,7% del total de defuncions) a Espanya, superada només per malalties cardiovasculars (30,3%) i càncers (27,5%). (Institut Nacional Estadística, 2014) Per aquest fet, la recerca en aquest camp és de gran importància i és una de les principals línies d'investigació als centres de la sanitat pública catalana juntament amb patologies neurològiques, càncer, malalties cardiovasculars, patologies infeccioses, trasplantaments, malalties inflamatòries, cròniques i degeneratives. (Informe Biocat, 2013).

1.1 Motivació

Avui en dia, en l'àmbit clínic, les malalties respiratòries es diagnostiquen en general mitjançant proves funcionals, radiològiques o cito-histològiques. Aquestes últimes són invasives i s'han de dur a terme en múltiples ocasions encara que en les altres proves prèvies s'hagi fet un diagnòstic clar.

Les biòpsies són necessàries per l'estudi etiològic de diverses malalties pulmonars i aquestes es fan en localitzacions aproximades amb l'ajuda d'estudis radiològics anteriors i amb l'ajuda de Raix X durant el procediment per guiar a l'especialista. Malgrat aquestes ajudes, es necessiten diverses extraccions a causa de la imprecisió del mètode.

El sistema de detecció de teixit mitjançant bioimpedància podria suposar una guia molt més fiable i precisa en localitzar el punt de biòpsia. Aquest sistema,

mínimament invasiu i sense requeriment d'intervencions addicionals, té capacitat de dur-se a terme *in vivo*, *in situ* i en temps real.

1.2 Objectiu general

L'objectiu principal d'aquest treball és determinar la viabilitat d'un mètode de diferenciació de teixit pulmonar sa i amb patologies diverses, mitjançant la mesura d'impedància aplicada durant broncoscòpies en pacients amb malalties pulmonars, basant-se en distingir les diferències entre resistència elèctrica de teixits.

1.3 Objectius específics

Els objectius específics són petites metes més detallades i necessàries per assolir l'objectiu general i el correcte desenvolupament del projecte.

1. Recollida, processat i emmagatzematge de dades de forma automàtica de cada mesura.
2. Correlació de el mòdul i la fase de la impedància en funció del temps, en freqüències escollides, amb dades fisiològiques.
3. Classificació i determinació de diferències significatives en espectres per cada tipus de teixit.
4. Avaluació de variacions temporals de les mesures, corroboració d'afectacions a causa de fluctuacions de dades fisiològiques mitjançant filtratge.
5. Determinació de diferències en modulacions temporals entre conjunts de teixits.

CAPÍTOL 2: INTRODUCCIÓ

Els teixits biològics permeten la conducció de l'electricitat entre dos punts quan entren en contacte amb un camp elèctric. Aquests teixits presenten una oposició al corrent que depèn de múltiples factors que es poden estudiar per caracteritzar un teixit.

En aquest capítol s'exposen els conceptes bàsics en què es basa l'estudi de propietats dels teixits biològics, concretament, en teixit pulmonar.

2.1 Bioimpedància elèctrica

2.1.1 *Descripció bàsica*

La bioimpedància elèctrica és la impedància mesurada en un teixit biològic. On la impedància (Z) és la capacitat d'oposar-se a un flux d'un corrent elèctric d'un teixit, consegüentment, al ser una impedància elèctrica es pot calcular mitjançant la llei d'Ohm generalitzada, el quocient entre tensió i corrent. Quan parlem de corrent altern, variable en el temps, s'obté a més un angle de fase. Aquest fet comporta una impedància composta per una part real, que correspon a la resistència (R) i per una part imaginària que és la reactància (X).

$$Z = R + jX \quad (1)$$

on:

Z és la impedància, mesurada en Ohms Ω

R és la resistència, mesurada en Ohms Ω

X és la reactància, mesurada en Ohms Ω

j és la unitat imaginària

En un teixit biològic, tant la resistència com la reactància varien amb la freqüència.

Per conèixer el mòdul i la fase, es pot calcular a partir de la part real i imaginària d'aquesta manera:

$$|Z| = \sqrt{R^2 + X^2} \quad (2)$$

$$\varphi = \tan^{-1} \frac{X}{R} \quad (3)$$

On:

φ és la fase, en radians rad o graus

La bioimpedància elèctrica s'expressa com a funció de la seva permitivitat (ϵ) i conductivitat (σ). La permitivitat és la capacitat de permetre emmagatzemar l'energia elèctrica i està determinada per la tendència a polaritzar-se d'un material amb l'aplicació d'un camp. La conductivitat és la capacitat d'un material a deixar passar lliurement el corrent elèctric.

La impedància es una propietat extensiva, i per tant va associada a una regió a l'espai:

$$Z = \rho \frac{L}{S} \quad (4)$$

On:

ρ es la resistivitat elèctrica, una propietat intrínseca del material

L és la longitud de l'objecte que estem definint, en la direcció de circulació del corrent

S secció de l'objecte, suposada constant, perpendicular a la direcció de propagació del corrent

La mesura d'una impedància biològica requereix l'ús d'elèctrodes ja que els corrents als materials biològics son iònics i no electrònics. Per tal de minimitzar la influència de la impedància de l'elèctrode, s'utilitza una tècnica de mesura a 4 fils que s'explica més endavant. En aquesta situació la constant geomètrica que relaciona la resistivitat i la impedància és més difícil de calcular.

L'ús de mètodes bioelèctrics per estimar la composició corporal humana ha estat d'interès des dels anys 1960. La bioimpedància té múltiples aplicacions en

medicina, tot i que n'hi ha poques d'establertes a la pràctica clínica. Aquestes són algunes d'elles:

- Aplicacions basades en canvis de volum per la monitorització de funcions vitals com estimació de ventilació per la detecció d'apnees, cardiografia per la determinació del cabal cardíac o pletismografia d'oclusió venosa per estimar la seva elasticitat.
- Aplicacions basades en composició corporal com la hidratació o la estimació de l'índex de massa corporal.
- Aplicacions de caracterització de teixits per la detecció d'isquèmies, de tumors, estat dels òrgans i detecció de rebuig de transplantaments.
- Aplicacions de caracterització de cultius per la mesura del creixement de cultius en suspensió, mesura de l'hematòcrit¹ o del creixement de cultius en monocapa com les cèl·lules mare.
- Tomografia d'impedància elèctrica per la obtenció d'imatges relacionades amb la distribució d'impedància elèctrica dins el cos

2.1.2 Espectroscòpia d'impedància elèctrica

L'espectroscòpia d'impedància elèctrica és una de les tècniques d'estudi de la bioimpedància elèctrica. Aquesta permet mesurar les propietats dielèctriques d'un material en funció de la seva freqüència.

La mesura d'impedància consisteix en l'aplicació d'un corrent altern al sistema biològic a través d'un parell d'elèctrodes i mesurar el potencial que es desenvolupa entre uns altres dos elèctrodes. Suposant que s'aplica un corrent d'excitació sinusoïdal $I(\omega)$ per a un sistema lineal, la resposta a aquest corrent és un senyal de tensió $V(\omega)$, desfasat respecte al corrent. El terme impedància va ser presentat per Heaviside en 1886, quan va considerar ambdues magnituds com a valors complexos. Així, la impedància pot ser expressada com la relació de la resposta de tensió mesura sobre el corrent d'excitació d'acord amb la llei d'Ohm:

$$Z(\omega) = \frac{V(\omega)}{I(\omega)} = \frac{V \cos(\omega t + \theta)}{I \cos(\omega t + \phi)} \quad (5)$$

On:

V és l'amplitud de la tensió, mesurada en Volts V

I és la l'amplitud de la intensitat de corrent, mesurada en Amperes A

ω és la freqüència, mesurada en Hertz Hz

t és el temps, mesurat en segons s

θ, ϕ són els angles de fase respecte la fase inicial, en radians rad o graus

1 Densitat de glòbuls vermells

2 Amb capacitat d'absorbir aigua, també es denomina polar

3 Rebutja l'aigua, també es denomina apolar

2.1.3 Comportament biològic

Els teixits biològics estan formats per cèl·lules, aquesta està definida per tres parts importants que són el nucli, el citoplasma, i la membrana cel·lular o membrana plasmàtica.

La estructura de la membrana cel·lular és una bicapa lipídica formada per molècules de fosfolípids que permet controlar l'intercanvi de substàncies. Aquestes molècules, compostes principalment per lípids i proteïnes, són amfipàtiques, és a dir, tenen un cap hidròfil² i una cua hidròfoba³.

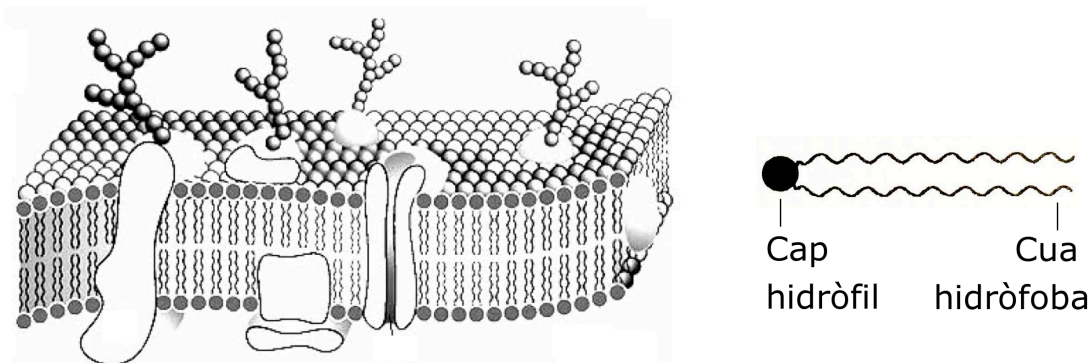


Figura 1. 1- Representació de la membrana cel·lular, 2 - estructura d'un fosfolípid

Com es mostra en la figura 1 els fosfolípids estan orientats de tal manera que tenen l'extrem hidròfil a les superfícies i els extrems hidròfobs a l'interior de la capa formant una bicapa que actua com una barrera entre la cèl·lula i la matriu extracel·lular. D'altra banda, la membrana cel·lular de doble capa conté colesterol i proteïnes canals que proporcionen característiques de resistència, flexibilitat i permeabilitat.

Pel que fa el citoplasma de la cèl·lula conté orgànuls dispersos. La part líquida s'anomena citosol i està compost principalment per proteïnes, electròlits i glucosa dissolts.

Així doncs, elèctricament parlant podríem resumir la cèl·lula en medi intracel·lular, membrana plasmàtica i medi extracel·lular. Al aplicar-los corrent elèctric, els camins extracel·lular i intracel·lular són de conducció iònica ja que estan formats bàsicament per ions de potassi, sodi i clor, aquests tenen un comportament resistiu. D'altra banda, la membrana és fonamentalment un camí capacitiu, ja que no condueix el corrent i es comporta com un condensador (conductor, aïllant, conductor). Aquest fet comporta dificultats en conducció del corrent depenent de la freqüència aplicada.

En definitiva, es poden diferenciar dos recorreguts definits diferents. D'una banda els corrents de baixa freqüència són només pel líquid extracel·lular i per tant

² Amb capacitat d'absorbir aigua, també es denomina polar

³ Rebutja l'aigua, també es denomina apolar

s'obté una impedància alta i per altra banda els corrents d'alta freqüència flueixen pel líquid intra i extracel·lular ja que son capaços de travessar la membrana plasmàtica, així doncs, el seu valor d'impedància serà més baix.

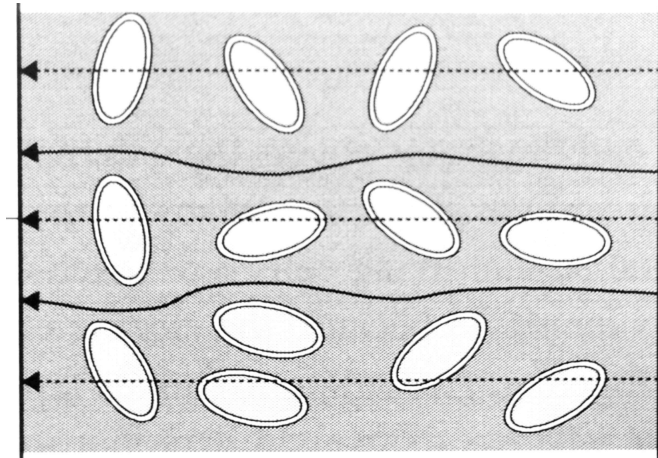


Figura 2. Diferència de recorregut del corrent elèctric depenent de la seva freqüència.

A la figura 2 es mostren els recorreguts de corrent elèctric a altes freqüències, representada per la línia de punts i a baixes freqüències per la línia contínua. Es podrien simplificar els dos recorreguts mencionats anteriorment on els medis resistius es representen amb resistències i els capacitius amb condensadors.

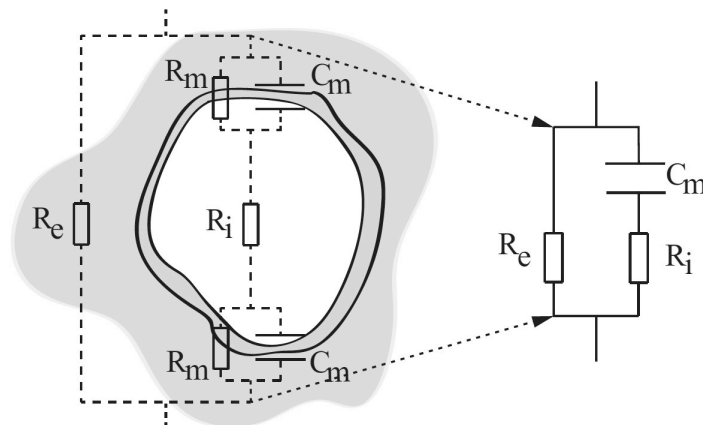


Figura 3. Circuit de modelització d'una cèl·lula

La conducció a alta freqüència a través de la resistència de la membrana (R_m) és molt més dèbil que la conducció a través de la capacitat (C_m), es pot menysprear doncs aquesta R_m i simplificar el circuit de la manera que es mostra a la figura 3.

Si es fa un escombrat de freqüències, s'obtenen valors de mòdul d'impedància constants alts a baixes freqüències i valors baixos a altes freqüències. La transició dels valors alts a valors baixos s'anomena relaxació i ve caracteritzada per la seva pendent i pels valors dels quals comença i acaba. A la figura 4 s'observa el model d'escombrat de freqüències que s'obtingria en mesurar un

material biològic, on R_e correspon a la resistència aparent del medi extracel·lular i R_i a la resistència del medi intracel·lular en paral·lel al medi extracel·lular.

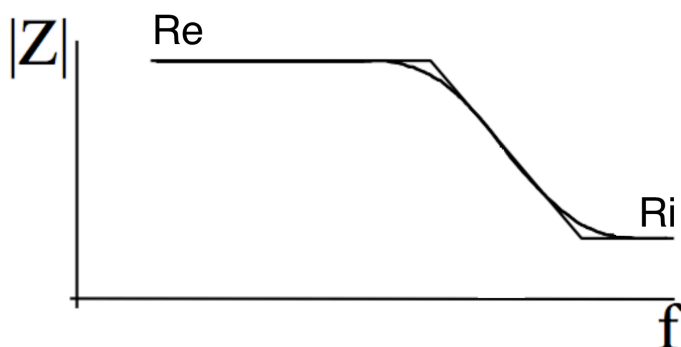


Figura 4. Espectre del mòdul de freqüències en material biològic

Aquesta tècnica permet estudiar característiques morfològiques, de volum i de composició de les cèl·lules, per exemple la densitat de cèl·lules es pot trobar per la relació entre el valor baix i alt d'impedància; la seva mida es pot determinar per la freqüència on comença la relaxació (com més petites a més alta freqüència). Un altre exemple seria la homogeneïtat de mides i formes, que depèn de la suavitat del pendent (com més disperses s'obté un pendent més suau). Les estructures intracel·lulars, la difusió iònica, pèrdues dielèctriques, la polarització interfacial o la relaxació dipolar serien altres característiques que es poden estudiar a partir de la relaxació.

En efecte, la bioimpedància elèctrica permet mesurar les propietats elèctriques passives dels teixits biològics així com les seves condicions. La conductivitat d'un teixit depèn de la quantitat de perfusió de líquid que tingui l'òrgan. En el cas del pulmó té una conductivitat bastant alta comparada amb la pell, els ossos, però baixa si es compara amb la sang o amb una solució salina. A la taula 1 es mostra la conductivitat del teixit pulmonar a dos freqüències diferents i l'angle de fase màxim.

Taula 1. Conductivitat teixit pulmonar

σ [S/m] de 1Hz a 10 kHz	σ [S/m] de 1MHz	φ_{\max} a <10 MHz
0,05 – 0,4	0,1 – 0,6	15°

A part de les diferències significatives entre diferents teixits, els pulmons presenten diferències de conductivitat al llarg del cicle respiratori i cicle cardíac. La conductivitat es veu reduïda en la inspiració màxima a causa de l'augment d'aire als pulmons, molt menys conductor que el teixit biològic. D'altra banda, a causa de la perfusió sanguínia, l'augment de sang als alvèols provoca un augment de la conductivitat del teixit.

2.2 Pneumologia bàsica

En aquest apartat es defineixen conceptes de fisiologia i patologia del sistema respiratori per la comprensió i desenvolupament del projecte.

2.2.1 *Fisiologia respiratòria*

El sistema respiratori té com a funcions principals:

1. La ventilació pulmonar, que es refereix al flux d'entrada i sortida de l'aire entre la atmosfera i els alvèols pulmonars
2. Difusió d'oxigen i de diòxid de carboni entre els alvèols i la sang
3. Transport d'oxigen i de diòxid de carboni a la sang i als líquids corporals entre cèl·lules de teixits
4. Regulació de la ventilació

Per tal que es dugui a terme l'intercanvi de gasos: la difusió d'oxigen des dels alvèols fins la sang pulmonar a través de la membrana respiratòria i en direcció oposada el diòxid de carboni, són necessaris dos processos:

1. La ventilació pulmonar, que es refereix al flux d'entrada i sortida de l'aire entre la atmosfera i els alvèols pulmonars
2. La perfusió, que es refereix al flux de sang venosa de la circulació pulmonar que va fins als capil·lars i el retorn de la sang oxigenada fins a la part esquerra del cor.

Els teixits les cèl·lules del qual s'encarreguen de la funció respiratòria es denominen parènquima pulmonar. Es componen de bronquíols, conductes alveolars i alvèols.

El sistema circulatori i el pulmonar estan molt vinculats, segons Guyton, el volum de sang als pulmons és aproximadament de 450 ml, 10 % del volum sanguini total i d'aquests, 70 ml es troben als capil·lars (Guyton and Hall, 2011).

El pulmó té dues circulacions, una circulació (bronquial) de baix flux i alta pressió, aquesta aporta la sang arterial sistèmica a la tràquea, l'arbre bronquial inclosos els bronquíols terminals i altres teixits exteriors pel seu funcionament. I l'altra una circulació (pulmonar) d'alt flux i baixa pressió que subministra la sang venosa de totes les parts de l'organisme als capil·lars alveolars per tal d'oxigenar-la.

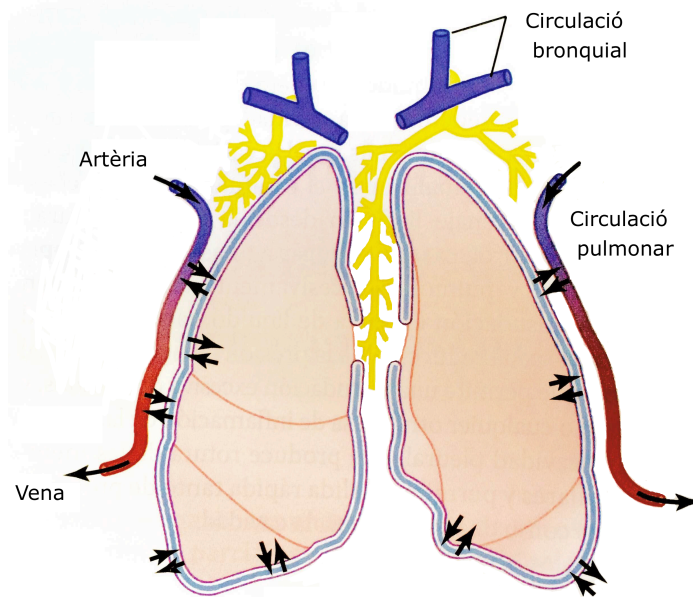


Figura 5. Representació de les dues circulacions

L'aire que entra al pulmó es distribueix pels llocs on hi ha més perfusió. Així doncs una lesió que impedeixi que arribi sang a alguns capil·lars alveolars suposaria una disminució d'aire als alvèols afectats.

2.2.2 Patologies pulmonars

En aquest apartat es fa una petita descripció de les principals patologies dels pacients que s'han trobat amb l'adquisició de dades.

Emfisema

L'emfisema és una de les malalties pulmonars obstructives que s'associen al tabac, juntament amb la bronquitis crònica.

L'emfisema és la dilatació permanent i anormal de la mida dels espais aeris distals, amb destrucció de les parets alveolars i amb fibrosi mínima, és a dir, es creen cavernes i hi ha dèficit de xarxa de teixit. Aquesta destrucció de la parènquima alveolar és provocada per l'augment de proteases respecte les anti-proteases. El desequilibri entre aquestes dues últimes es deu principalment a un augment del nombre de macròfags alveolars i neutròfils.

Aquesta malaltia provoca un augment de la resistència al flux aeri per obstrucció parcial o completa i inflamació de les vies respiratòries.

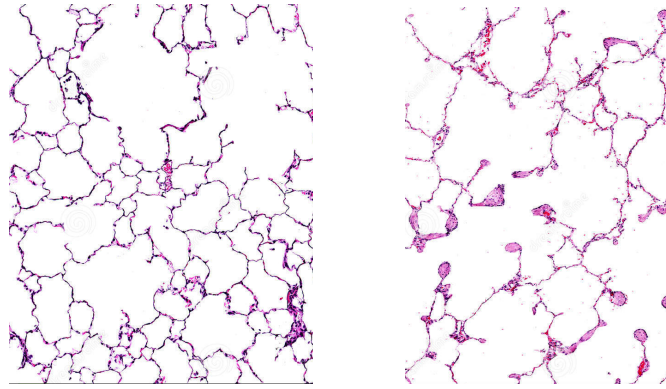


Figura 6. Fotografia microscòpica de la histologia. A la dreta (emfisema) s'observa menys teixit alveolar que a l'esquerra (teixit sa).

Fibrosi pulmonar idiopàtica

Les pneumònies intersticials idiopàtiques es coneixen popularment com "fibrosis pulmonars" i aquestes patologies tenen característiques comunes. Són malalties restrictives difuses, cròniques, progressives, poden ser letals i es caracteritzen per ser de causa desconeguda.

Es produeixen per la proliferació excessiva de fibroblasts a causa d'una cicatrització anormal després de lesions de repetició com alveolitis, també poden ser degudes a una quimioteràpia o radiació. A nivell cel·lular, aquestes zones fibroses tenen un alt contingut col·lagenós i es consisteixen de limfòcits amb poques cèl·lules plasmàtiques, neutròfils, eosinòfils i mastòcits. Poden existir focus de metaplàsia escamós i hiperplàsia al múscul llis.

Aquesta malaltia provoca una pèrdua d'elasticitat (excés de col·lagen) per tant hi ha una falta d'aire, existència de tos i acompanyada d'hipertensió pulmonar i pot repercutir al ventricle dret del cor i provocar insuficiència cardíaca. La fibrosis densa causa col·lapse de les parets alveolars i formació d'espais quístics.

El diagnòstic sol precisar de mostres histològiques que ocasionalment es poden obtenir per biòpsia transbronquial (mitjançant el procediment de broncoscòpia) però que més freqüentment s'aconsegueixen per biòpsia quirúrgica.

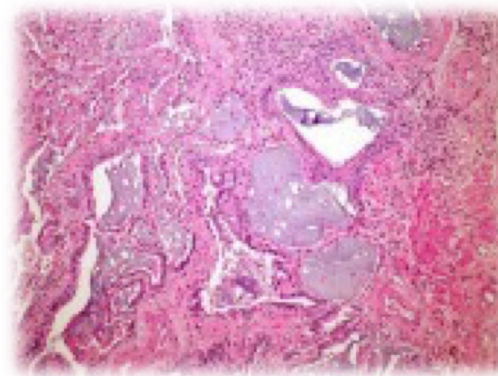


Figura 7. Fotografia microscòpica de la histologia d'un teixit amb fibrosi pulmonar idiopàtica (molt de teixit pulmonar)

Neoplàsia pulmonar

La neoplàsia també coneguda popularment com a càncer de pulmó, es basa en un carcinoma, és a dir un tumor maligne que neix de cèl·lules epitelials. Aquests tumors metastàtics als pulmons es desenvolupen a altres zones i es propaguen a través del torrent sanguini. A nivell cel·lular és semblant a una fibrosis densa.

Hi ha molts tipus de càncers de pulmó però els podem classificar en dos grans grups a partir de la seva mida, tumors de cèl·lules no petites (no mitocrític) 85% i de cèl·lules petites (microcític) 15% (Oser et al. 2015).

Les seves causes s'associen directament al consum de tabac, exposició a carcinògens, al radó, contaminació de l'aire i la predisposició genètica entre d'altres.

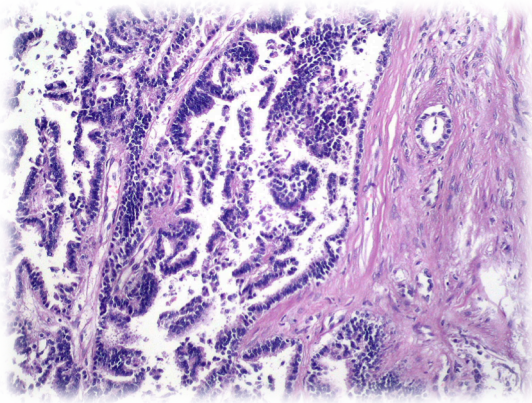


Figura 8. Fotografia microscòpica de la histologia d'un teixit pulmonar amb càncer

2.2.3 Broncoscòpia

Les malalties pulmonars, en la majoria dels casos, són diagnosticades després de l'aparició dels símptomes. En primer lloc es fa un estudi de funció pulmonar, el més conegut és l'estudi d'espirometria utilitzat per determinar flux aspiratori. En segon lloc s'utilitza l'estudi radiològic de tòrax mitjançant Tomografia Computeritzada on permet visualitzar i distingir teixits dels dos grans grups de malalties de la parènquima pulmonar, les que provoquen un augment de densitat de teixit i les que provoquen una disminució d'aquest mateix. Malgrat que els símptomes y els resultats dels tests diagnòstics indiquin la presència d'una lesió en concret, a la majoria dels casos es necessita una confirmació del diagnòstic mitjançant un anàlisis histològic. Per aquest últim procediment es pot utilitzar la broncoscòpia i dur a terme una biòpsia transbronquial o altres mètodes més invasius.

La broncoscòpia és una tècnica de visualització de les vies respiratòries que consisteix en la introducció, a través del nas o la boca, d'un broncoscopi per examinar els conductes d'aire dels pulmons i l'arbre traqueobronquial. També permet obtenir mostres de teixit pulmonar. El procediment és realitzat per un pneumòleg especialista i sota anestèsia local i sedació.

El broncoscopi és un tub flexible d'uns 60 cm i un diàmetre d'entre 3,8 a uns 6 mm de diàmetre que conté una petita càmera a l'extrem que envia les imatges a un monitor, antigament es visualitzava amb un sistema òptic directament des del tub. Aquest dispositiu, conté un canal pel qual es poden introduir unes petites pinces utilitzades per realitzar una biòpsia transbronquial. Aquest procediment és repetit diverses vegades en diverses localitzacions a causa de la incertesa del procediment. En algunes ocasions, aquest procediment es complementa de raigs X en temps real per tal de guiar el pneumòleg en el procés.



Figura 9. 1 - Procediment de broncoscòpia, 2 - Broncoscopi

CAPÍTOL 3: SISTEMA D'ADQUISICIÓ DE DADES

3.1 Definició del projecte

El projecte té l'objectiu de diferenciar diversos teixits pulmonars mitjançant mesures d'impedància. Aquestes mesures es duen a terme durant el procediment de broncoscòpia, amb un catèter inserit per un canal del broncoscopi, essent així un procediment mínimament invasiu i no destructiu, doncs, no és necessari realitzar cap incisió en pacients per fer les mesures.

Proves experimentals de bioimpedància demostren que els teixits de patologies pulmonars tenen propietats elèctriques diferents en comparació amb els teixits sans (Aberg et al. 2003). Per tant, aquesta tècnica pot arribar a ser un sistema guia per les biòpsies en el procediment de broncoscòpia.

Des del departament d'Enginyeria Electrònica de la Universitat Politècnica de Catalunya (DEE-UPC) fa temps que s'investiga en aquest camp, i fins aquest moment s'han fet publicacions i estudis teòrics i de simulació. També s'ha començat a fer mesures experimentals amb pacients juntament amb el departament de pneumologia de l'Hospital Sant Pau. El present projecte és el resultat de la continuació d'aquestes mesures amb el fi d'avaluar

experimentalment la conveniència d'utilitzar aquesta tècnica per la caracterització i el diagnòstic de malalties pulmonars.

3.2 El sistema

El sistema utilitzat té la funció d'adquirir dades d'impedància mitjançant la introducció d'un catèter tetrapolar a través del canal del broncoscopi durant el procediment de broncoscòpia. Aquest sistema recull 60 espectres per segon tot i que té capacitat per obtenir espectres cada ms. El resultat són una gran quantitat de dades en 26 freqüències diferents.

El muntatge es va fer a una estació mòbil de l'hospital per facilitar el transport del sistema entre les sales.



Figura 10. Fotografia del muntatge del sistema de mesura al Servei de Pneumologia de l'Hospital

3.2.2 Hardware

Per l'adquisició de dades s'ha utilitzat un sistema Hardware compost per varis materials, a la següent figura es mostren els diferents elements que componen el sistema d'adquisició de dades:

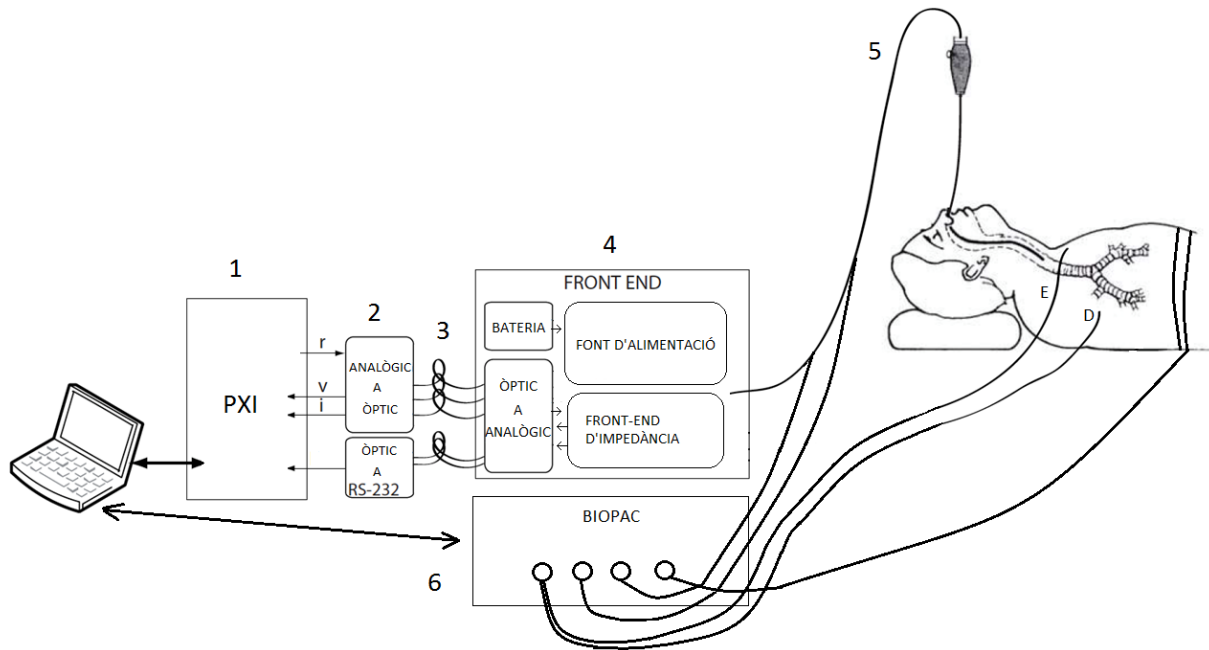


Figura 11. Diagrama de blocs del sistema de mesura

A continuació es descriuen cada un d'ells:

1. El nucli del sistema de mesura és un PC contingut en un sistema modular PXI (PCI Extensions for Instrumentation) de l'empresa National Instruments. Consta de:
 - 1 ordinador PC (PXIe-8130) que envia el senyal digital al generador
 - 1 generador (PXI-5422) que converteix el senyal digital a analògic. Crea un senyal de corrent altern de banda ampla multisinusoidal de 26 freqüències d'entre 1 kHz i 1MHz (r) durant 1 ms.
 - 1 oscil·loscopi (PXIe-5122) que recull el senyal de corrent (i) i tensió (v) i la digitalitza per ser llegida pel PC.
2. Unitat d'aïllament: Equip d'aïllament òptic per la interfície del pacient. Converteix el senyal d'excitació que prové del sistema PXI en un senyal òptic, i converteix a tensió analògica els senyals òptics que porten informació de la mesura de tensió i corrent. S'utilitzen Leds per la conversió elèctrica - òptica a l'extrem del generador de corrent.
3. Sistema òptic: Consta de 3 fibres òptiques que connecten els dispositius Front end i Unitat d'aïllament i transmeten els senyals òptics de corrent d'injecció i diferència de potencial i corrent de retorn.
4. *Front-end*: converteix el senyal d'excitació òptic a analògic en un corrent i retorna una mesura del corrent injectat i la tensió detectada a través de dues fibres òptiques, amb amplitud modulada analògicament. És alimentat amb bateries. S'utilitzen fotodíodes per la conversió òptica - elèctrica a l'extrem de la unitat d'aïllament

Aquest equip està dissenyat acord amb la norma EN 60601-1 de seguretat elèctrica en equipament mèdic. Equip de Classe III i amb la part aplicable⁴ del tipus CF que limita el corrent auxiliar de pacient⁵ a un màxim d'1mA a 10 kHz i 100µA per sota d'1kHz. A més en cap freqüència es pot superar els 10 mA de corrent.

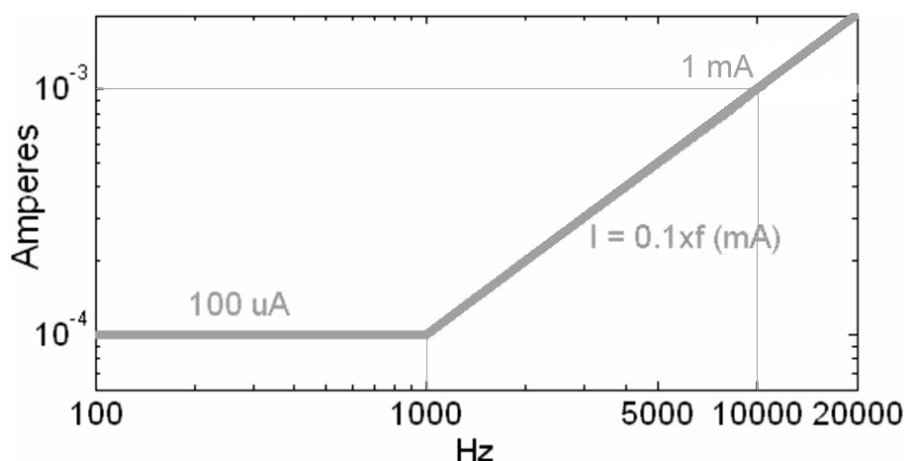


Figura 12. Limitació de corrent auxiliar de pacient segons la norma EN 60601-1

El Front-end consta d'una font de corrent i una xarxa RC que filtra el corrent de sortida per tal que no excedeixi el límit permès segons la forma de la figura 12.

5. Catèter d'ablació direccional.

Catèter de la marca Medtronic model RF Marinr Multi-Curve Series.

Consta de 4 elèctrodes amb 2, 5 i 2 mm de separació entre ells, 1,7 mm de diàmetre (7F) i 110 cm de llargada, té capacitat de moviment corba de deflexió lateral i disposa de sensor de temperatura interior.

S'utilitza un sistema de 4 elèctrodes o tetrapolar, 2 per la injecció de corrent i els altres dos per la detecció de caiguda de tensió, altrament utilitzant el mètode de 2 elèctrodes o bipolar, per la injecció de corrent i la mesura de voltatge s'utilitzarien els mateixos elèctrodes i usualment els aquests elèctrodes presenten una impedància de valor més alt envers la del teixit que es pretén mesurar això provoca que la mesura obtinguda sigui pràcticament la suma de la impedància dels elèctrodes.

$$Z_m = Z_e + Z_e + Z_x \quad (6)$$

On Z_m correspon a la impedància mesurada, Z_x la que realment es vol mesurar i Z_e la impedància de l'elèctrode.

4 Part de l'equip que, intencionalment o no, es pot posar en contacte amb el pacient

5 Corrent que circula pel pacient entre els elements de la part aplicable i no destinada a produir un efecte fisiològic

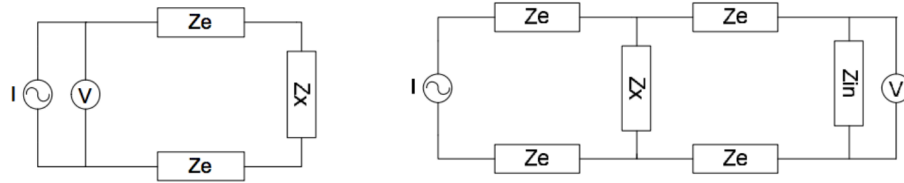


Figura 13. 1. - Mètode de 2 elèctrodes, 2. - Mètode de 4 elèctrodes

Amb el mètode tetrapolar, afegint 2 elèctrodes per la mesura de la caiguda de tensió, tal i com es veu a la figura 13, s'aconsegueix mesurar una impedància molt més ajustada a la d'interès ja que la polarització dels elèctrodes de corrent no té influència sobre la diferència de tensió entre los elèctrodes de tensió. Aquesta tècnica obliga que la impedància d'entrada del sistema electrònic de detecció sigui elevada i que no provoqui una saturació en els circuits de injecció de corrent.

El sensor de temperatura és un termoparell, un transductor format per la unió de dos metalls que produeixen una diferència de potencial entre ells. Es caracteritza per ser robust, tenir un gran rang de temperatura i tenir resistència a vibracions i cops, en contra, els seus desavantatges són que requereix compensació d'unió freda, té una baixa sensibilitat i té un comportament no lineal si el marge de variació de temperatura és elevat.

Aquest termòmetre és del tipus K, té una sensibilitat de $40 \mu\text{V}/^\circ\text{C}$ i els materials utilitzats són el Cromel (aliatge de Crom i Níquel) i el Alumel (aliatge de Níquel i petites quantitats de Silici, Alumini i Manganès),

Per la compensació de la unió freda s'utilitza un termòmetre semiconductor integrat, amb una sensibilitat de $10 \text{ mV}/^\circ\text{C}$, que es col·loca, propi de la unió freda, al mànec del catèter. La compensació es fa per software, a posteriori.

6. Biopac MP36 (Biopac Systems Inc., Goleta, CA, EEUU). Per la recollida de senyals fisiològiques del pacient. Consta de 4 canals:

a) CH1: Electrocardiograma (ECG), s'obté mitjançant 2 elèctrodes col·locats a banda i banda del torç del pacient.

b) CH2: Temperatura diferencial. S'obté mitjançant el sensor de la punta del catèter i és en referència a la temperatura exterior.

c) CH 3: Temperatura del mànec. S'obté a partir d'un sensor de temperatura al mànec del catèter, per fer la compensació d'unió freda.

d) CH 4: Aquest canal s'ha utilitzat per l'adquisició de la respiració mitjançant una banda respiratòria, utilitzada en poques ocasions.

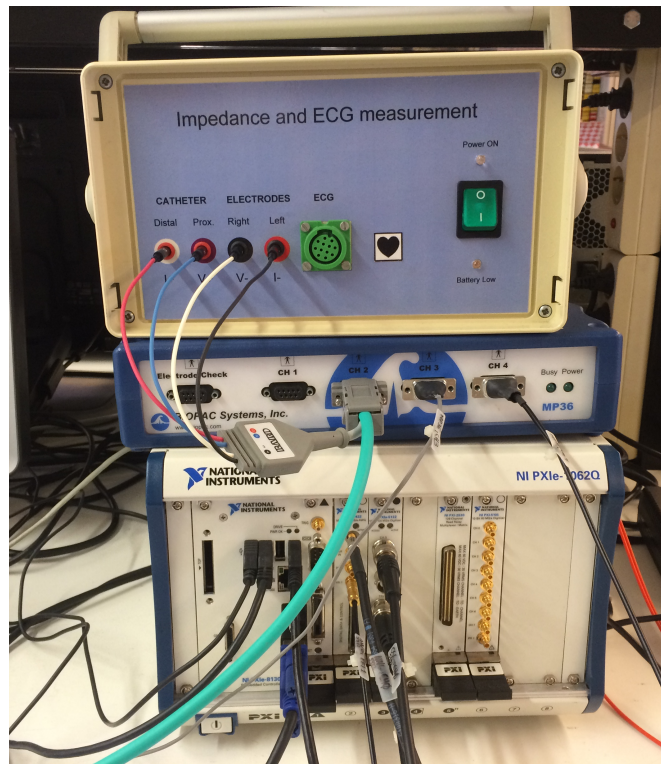


Figura 14. Muntatge detallat. De dalt a baix: El Front-end, el Biopac i el PXI

3.2.2 Software

Mitjançant el LabView (National Instruments Corporation, Austin, TX, EEUU) es poden adquirir senyals de impedància elèctrica. S'utilitza un arxiu .vi per comprovar a temps real que les dades siguin raonables, es visualitza sense emmagatzemar les dades. Aquest programa s'anomena "Simple_Test".

Per l'adquisició de dades s'utilitza el programa "Impedance_Lungs_V1" el qual et permet escollir la durada de la mesura. Aquest programa guarda un fitxer d'extensió .bin amb una sèrie de dades a 60 mostres per segon de l'espectre de freqüències.

El senyal creada consta de 26 freqüències les quals cada una tenen una amplitud i una fase definides. Aquests valors s'han decidit mitjançant un criteri d'optimització a fi que la potència instantània temporal sigui el més uniforme possible, és a dir, s'ha intentat obtenir una relació mínima entre el valor de pic i el valor eficaç mitjà, per tal d'optimitzar el marge dinàmic de les mesures.

Aquestes són les freqüències que finalment es van elegir.

$$f(\text{kHz}) = 1, 3, 5, 7, 11, 15, 19, 25, 33, 41, 51, 63, 77, 95, 117, 143, 173, 209, 253, 307, 371, 447, 539, 649, 781, 939$$

Pel que fa l'adquisició de dades fisiològiques de pacient s'utilitza el software del Biopac (Biopac Student Lab), es carrega el fitxer de configuració

"CONFIGURACÓN_RESPIRATORIO" i finalment es guarda un fitxer de dades amb l'extensió .mat per poder-lo obrir posteriorment amb Matlab. Aquest fitxer consta d'una sèrie de variables, tal com el nom, les unitats de cada canal i una matriu anomenada "data" on es mostren els valors dels canals d'adquisició per columnes.

La configuració que es carrega abans de cada mesura al programa Biopac és la següent:

Taula 2. Configuració dels canals del Biopac

Canal	Adquisició	Unitats	Filtres
1	ECG	mV	Filtre passa baix a 66,5 Hz
2	Temperatura Diferencial	mV	Filtre passa baix a 5Hz
3	Temperatura Referència	mV	-
4	Respiració	mV	Filtre passa baix a 66,5 Hz

El càlcul de la temperatura interior es duu a terme posteriorment en el processat de senyals i s'utilitza la següent fórmula:

$$Ti = \frac{\text{Canal 3}}{10} - \frac{\text{Canal 2}}{0,04} \quad (5)$$

3.2.3 Calibratge

El calibratge permet ajustar les dades d'impedància adquirides experimentalment per tal que s'aproximin a la impedància real.

Es preparen 6 dissolucions salines de diferents concentracions. Aquestes dissolucions són conductores i permeten obtenir una relació entre la mesura adquirida i la conductivitat de la solució. A partir d'una solució de base salina bàsica composta per clorur de sodi al 0,9%, es dilueix a la meitat diverses vegades per obtenir diferents concentracions. Amb un conductímetre es mesura la conductivitat i amb el catèter a utilitzar la impedància de les mostres. A la taula 3 es mostren les conductivitats i impedàncies de les 6 solucions.

Taula 3. Solucions salines pel calibratge del sistema

Dissolució	Conductivitat [mS/cm]	Impedància a 51kHz (Ω)
BS*/2	7,99	32,95
BS/4	3,65	72,59
BS/8	1,88	139,65
BS/16	1,02	256,89
BS/32	0,498	500,46
BS/64	0,257	971

*BS: Base Salina

Es tria la freqüència de 51kHz en la mesura d'impedància al pertànyer a una banda d'errors menors. És una freqüència molt habitual en sistemes de mesura de composició corporal.

Es trien 3 valors de referència permetent d'aquesta manera fer un calibratge no lineal, és a dir, amb una corba, a diferència de calibrar només amb 1 o 2 referències. S'escullen valors que abastin els obtinguts experimentalment. A partir d'aquests es fa una relació a partir de simulacions numèriques fetes en anteriors projectes per ajustar-los als reals.

Per aquest estudi s'han escollit les resistències 72,59 Ω , 256,89 Ω i 971 Ω

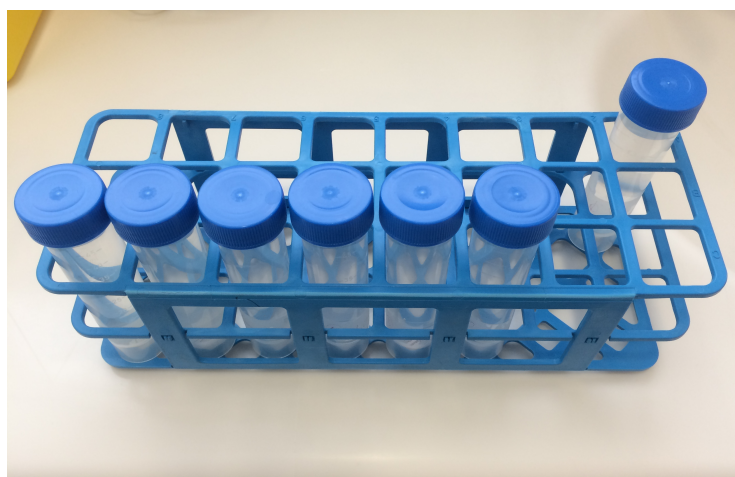


Figura 15. Pots amb solucions salines pel calibratge

Degut a les condicions que envolten el catèter a dins el pacient o en un pot de solució salina, l'acoblament al terra és diferent i provoca que el calibratge no sigui l'òptim.

3.3 Mesures en pacients

Les mesures es van dur a terme al Servei de Pneumologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona a la sala de Broncoscòpies.

Els pacients acudeixen al Servei de Broncoscòpia per tal de ser sotmesos a diferents protocols: neteja, biòpsia, extracció de mostres, identificació de lesions, etc. En primer lloc el pacient signa un full de consentiment informat perquè li facin aquestes mesures de manera addicional al protocol clínic previst. Es col·loquen dos elèctrodes als canells o a la part superior del pit per l'adquisició del ECG i la banda elàstica inductiva per la monitorització de la ventilació.

Un cop el pacient està a punt, li anestesien les membranes mucoses de la faringe, la laringe i la tràquea per evitar-li molèsties durant el procediment.

El catèter és introduït a través de l'arbre bronquial i arribant a la parènquima pulmonar la qual té una mida més petita que el catèter i la distància dels seus elèctrodes, aquest fet fa suposar que aquests estan en completament contacte amb el teixit.

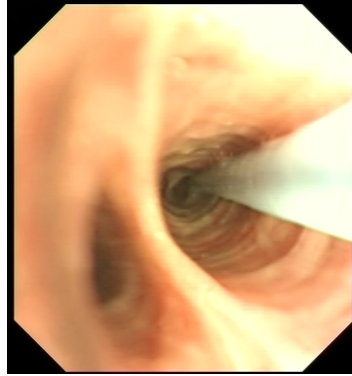


Figura 15. Visió interior del broncoscopi en la mesura, a la dreta el catèter

Un cop el catèter està col·locat a dins, es procedeix a fer la mesura. S'obre el programa *LabView*, que conté un programa per fer un test previ per comprovar que s'estigui mesurant correctament i obtenint resultats raonables, aquest s'executa a la primera mesura de cada pacient.

Seguidament s'obre el programa *Biopac* amb la configuració descrita anteriorment i s'inicia. Aquest disposa d'una unitat de sincronització per tal d'esperar a iniciar-se al moment que un estímul extern li indiqui. A continuació ja es pot posar en marxa el programa d'adquisició de dades d'impedància del *LabView*.

Primerament s'adquireixen 30 segons de mostra, però es va veure que era excessiu pels pacients i es va decidir reduir-ho a 15 segons amb la possibilitat d'obtenir més mesures.

Sistemàticament s'adquireixen mesures de pulmó, teixit alveolar, en diferents lòbuls del pacient tan de zones sanes com de patològiques i també de bronquis principals, formats per cartílag.

La primera fita que es va proposar va ser distingir diferent teixit en pacients sans. Es van fer diverses mesures de pulmons i diverses de bronquis i es van comparar tots aquells que corresponien a mesures de localitzacions sanes. Un cop es van veure els bons resultats obtinguts es va començar a observar diferències entre teixit alveolar sa i patològic.

Es van fer un total de 60 mesures de 14 pacients diferents, dels quals 12 es van adquirir dades de ECG i temperatures diferencial i de referència, a més en 1 pacient es va poder adquirir mesures de respiració.

La principal característica d'aquestes mesures és la modulació induïda en el senyal de bioimpedància a causa de la ventilació pulmonar i la perfusió sanguínia.

CAPÍTOL 4: METODOLOGIA DE PROCESSAMENT

En el capítol de la metodologia es descriu amb detall, els processos desenvolupats i les solucions proposades per l'assoliment dels objectius establerts.

4.1 Tractament de dades

El programa de Matlab "ProcessingData.m" s'utilitza pel càlcul d'impedància. El programa demana un arxiu .bin que conté valors de corrent elèctric i voltatge resultant de les mesures en cada una de les freqüències, mitjançant la transformada de Fourier s'aconsegueix obtenir les dades en domini freqüencial i mitjançant la llei d'Ohm es calculen la seves impedàncies.

D'aquest programa s'obté una sèrie de variables que són totalment necessàries per l'estudi:

- time_STFT: Moment de cada mostra (segons) (1x748). L'últim valor "748" depèn del temps de la mostra, en aquest cas 12 s.

- absZwt: Mòdul d'impedància en totes les freqüències (26x748 en 12 segons).
- phaseZwt: Fase d'impedància en totes les freqüències (26x748 en 12 segons).
- f: vector que conté les 26 freqüències (1x26)
- Z0: Vector de l'espectre mitjà temporal d'impedància complexa (26x1)

En primer lloc, s'escriuen les línies de codi: `close all`, `clear all`, `clc` que s'utilitzen per tancar figures obertes en accions anteriors, eliminar variables que estiguin al "workspace" de MATLAB i netejar la finestra de comandes del MATLAB. S'utilitza a l'inici per eliminar el risc que codis executats amb anterioritat afectin el resultat del codi del qual es treballa.

La següent línia de codi és "ProcessingData" que executa el programa Matlab .m pel processament de les dades d'impedància. Demana que carreguis un arxiu .bin i d'aquí es recull una matriu de dades d'impedància en les 26 freqüències.

A continuació comença el codi propi, s'ha intentat no haver de modificar en cap cas el codi existent i només cridar-lo una vegada pel primer processament a partir d'aquí es guarden les dades en carpetes i es poden estudiar independentment.

El codi comença configurant els paràmetres específics de cada mesura en forma de variables per una posterior classificació. Es demana la localització (LOC) on s'ha adquirit la mesura, 0 pertany a una mesura pulmonar i 1 a una mesura de paret bronquial; la patologia (PATO) de la mesura, on 0 indica mesura en zona sana, 1 mesura de pulmó amb fibrosi pulmonar idiopàtica, 2 mesura de pulmó amb emfisema, 3 mesura de pulmó amb neoplàsia i 4 altres; l'adquisició de dades fisiològiques (D_FIS), 0 no s'han adquirit, 1 s'han adquirit ECG i Temperatures, 2 s'han adquirit ECG, temperatures i respiració.

Un cop configurats els paràmetres de la mesura es carreguen les dades fisiològiques al programa, ja que fins ara només s'han obtingut les d'impedància.

Les dades fisiològiques són un arxiu .mat que ha estat guardat prèviament amb el programa Biopac. A la taula 4 es mostra el codi de càrrega d'aquest arxiu. Es demana si s'han obtingut dades biològiques del pacient en el moment de la mesura, tan si s'han obtingut de respiració o no. Es guarden tan el nom com l'enllaç de la carpeta d'on s'han extret les dades i es carrega l'arxiu.

Taula 4. Codi per carregar un arxiu de dades fisiològiques

```
if D_FIS == 1 || D_FIS == 2
    [FIOName,pathfitxer] = uigetfile('*.mat','Selecciona l''arxiu de dades fisiològiques:');

    if isequal(Nomfitxer,0) || isequal(pathfitxer,0)
        break;
    end

    Nomfitxer=strcat(pathfitxer,FIOName);
    load(Nomfitxer)
end;
```

Els noms de les mesures s'han de guardar de manera que acabin amb el número de pacient amb dos dígit, i el número de mesura amb un dígit, amb un caràcter de separació entre ells. Per exemple, "Pacient05_3.mat". De tal manera que a partir del FIOName guardat es poden crear dues cadenes, una que pertany al número de pacient i l'altra al número de mesura: Pc=FIOName(end-7:end-6); i Ms=FIOName(end-4). En cas de tenir absència de mesures fisiològiques s'utilitza el "fileNameImpedance" que s'agafa del codi "ProcessingData" i es crea de la mateixa manera.

A les següents línies es crea la carpeta per pacient en cas de no existir. Malgrat tenim més d'una mesura per cada pacient, només crearà la carpeta en la primera. S'utilitza el "fileattrib" per determinar el directori de treball. En aquest es crea una carpeta "dadesfinals" on s'emmagatzemaran les carpetes de pacients. A la taula 5 es mostra la creació de les carpetes de pacients. On PathCurrent és el directori on es troba l'usuari.

Taula 5. Creació de la carpeta d'emmagatzematge

```
FolderName=['Pacient ' num2str(Pc) '\'];
PathFolder = [PathCurrent '\dadesfinals\' FolderName];

if exist(PathFolder,'dir') == 0
    mkdir([PathCurrent '\dadesfinals\'], FolderName);
end
```

Finalment es guarden les dades d'impedància i fisiològiques en un sol arxiu .mat per mesura amb la comanda "save". El seu nom conté el número de pacient i de mesura. A més, es guarden els vectors Z0 i f i les variables LOC i PATO de cada una de les mesures en una carpeta conjunta per un posterior estudi estadístic.

4.2 Estudi espectral

4.2.1 Programa per cada mesura

En primer lloc es van representar els espectres tan en mòdul com en fase, per fer-ho s'utilitza la comanda "semilogx" que permet dibuixar en eix x logarítmic, on es troben les freqüències (Hz) i lineal a l'eix de les y on es dibuixen les impedàncies (Ω). A la figura 16 es pot veure el total d'espectres que s'han adquirit en 12 s de mesura.

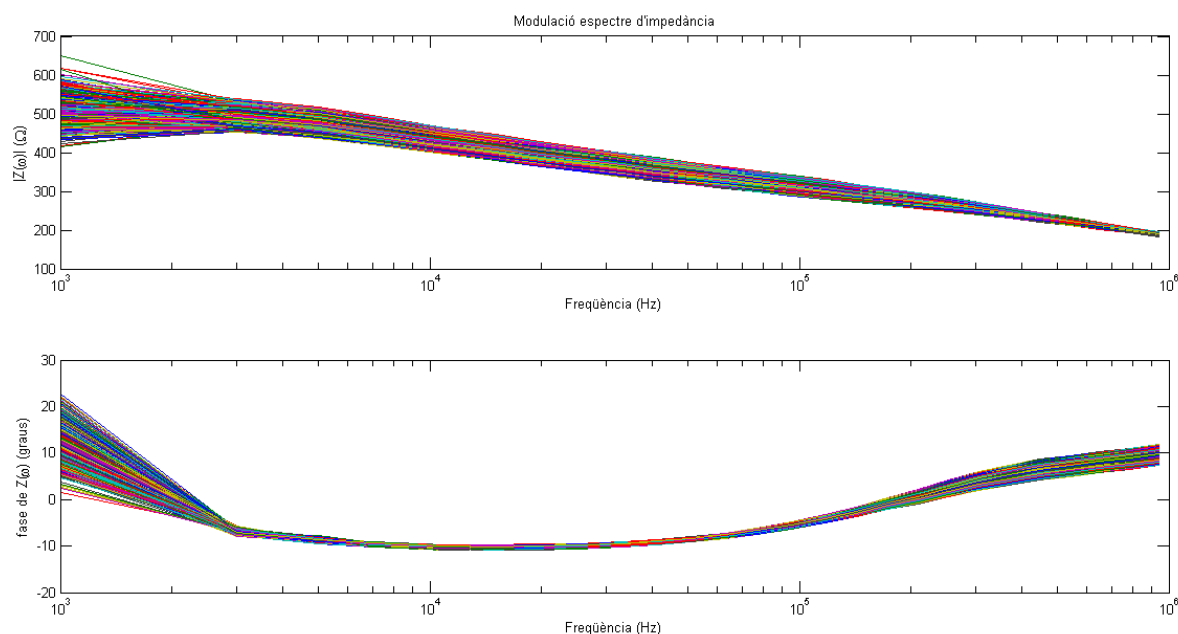


Figura 16. Dibuix de tots els espectres que s'obtenen en 12 s de mesura, en mòdul i fase.

Pel que fa les freqüències més baixes (1.000Hz i 3.000Hz) es decideix no estudiar-les a causa de la seva alta dispersió. Això pot ser degut a que s'aplica el senyal durant 1 ms i aquest coincideix amb el període de 1 kHz, llavors fa que aquesta freqüència sigui més vulnerable a sorolls i no s'obtingui una bona estimació de l'amplitud.

Per estudiar els espectres es decideix calcular l'espectre mitjà al llarg del període temporal de la mostra mitjançant la comanda "mean" i els espectres màxim i mínim per avaluar la modulació temporal amb les comandes "max" i "min". Per fer-ho es pot determinar quin espectre té la mitjana més alta i més baixa ja que tots ells segueixen una forma semblant i guardar les columnes escollides. Finalment es dibuixen els espectres mitjà, màxim i mínim de cada mesura. Un exemple d'aquesta representació és la figura 17 on en blau es representa el màxim, en vermell el mínim i en verd la mitjana de tots els espectres.

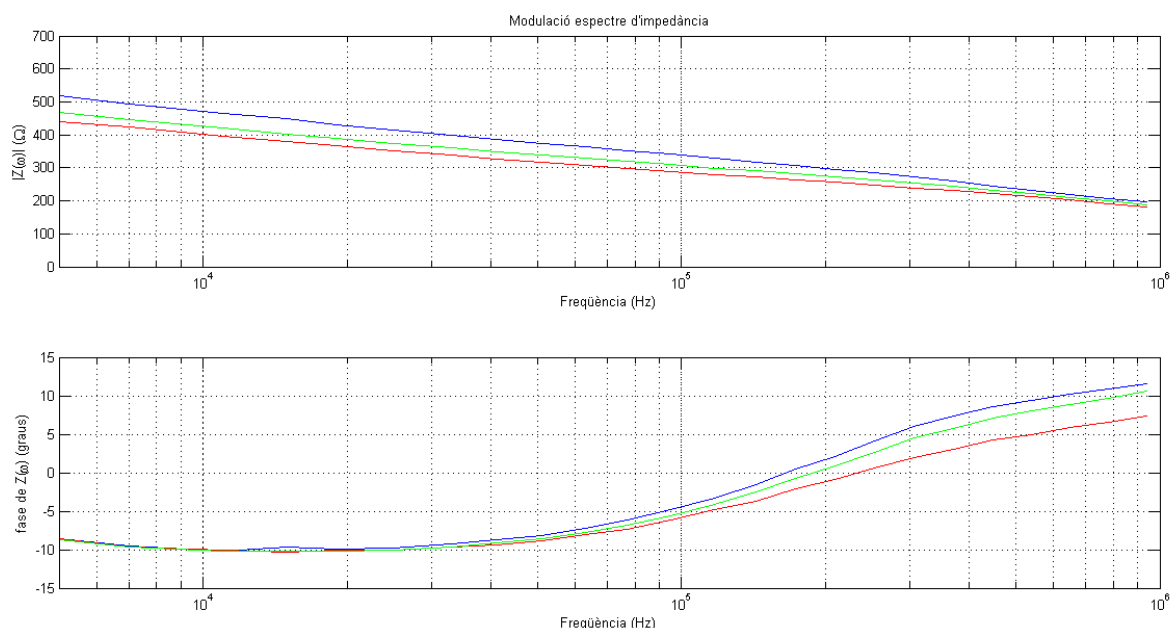


Figura 17. Exemple de representació de la modulació d'espectre d'impedància. Mesura de pulmó sa (pacient 14)

Finalment es guarden les imatges amb la comanda "saveas" que et permet escollir el format de la imatge.

Acabem amb les comandes "clear all" "close all" i "clc" per netejar el Workspace.

4.2.2 Programa d'obtenció d'estadístiques

Aquest programa recopila totes les mesures processades anteriorment i ens permet visualitzar cada categoria i observar diferències entre elles.

En primer lloc, el codi comença amb les comanda "clear all" per netejar el Workspace i evitar errors. A continuació s'obre el directori on s'han guardat les dades en una carpeta conjunta amb la comanda "cd" tal i com es mostra a la taula 6. La comanda "dir('*')" ens permet guardar en una cel·la els noms de cada un dels arxius que conté.

Taula 6. Obtenció de noms dels arxius guardats al programa inicial

```
cd E:\Respiratori\Matlab\dadesfinals\Estadistica
d = dir('*');
```

Es crea un bucle per llegir, carregar i representar cada una de les matrius mitjançant el bucle "for". En primer lloc es trien només aquelles mesures que

tinguin $PATO=0$, és a dir que siguin sanes. Pel que fa els bronquis, tots ells són considerats sans.

Es creen 2 vectors, "Matriupulmo" i "Matriubronqui" buits on s'emmagatzemaran les impedàncies ($Z0$) depenent de la seva localització (LOC). A més s'afegeix els comptadors "k" i "l" per tal que contin de manera separada els vectors guardats. Aquests són utilitzats a l'hora de crear la "Matriupulmo" i la "Matriubronqui" ja que ens permeten variar la columna d'emmagatzematge.

A la taula 7 es mostra un tros de programa que dibuixa els mòduls dels espectres de les mesures de localitzacions sanes, en verd si són pulmons i en blau si son parets bronquials.

Taula 7. Bucle per llegir, carregar i representar les mòduls d'impedància de pacients sans en un sol gràfic.

```
subplot(211)
for i = 3:length(d)
na=d(i).name;
load(na,'Z0','PATO','LOC','f');
    if PATO == 0
        if LOC == 0
            k=k+1;
            Matriupulmo(:,k)=Z0;
            COLOR='g';
        else
            l=l+1;
            Matriubronqui(:,l)=Z0;
            COLOR='b';
        end
        semilogx(f,abs(Z0),'color',COLOR,'LineWidth',1.2)
        hold on;
    end
end
```

Un cop acabat el bucle s'afegeixen els valors i els noms dels eixos i el títol. També la comanda "grid on" per tal d'obtenir una superfície quadriculada. Finalment es fa el mateix per la fase.

Seguidament es repeteix el procés, amb el grup de mesures de pulmó sa i patològic i també amb totes les dades. Totes les mesures de pulmó patològic es mostren en un sol grup a causa de les poques mostres obtingudes, aquestes són representades amb vermell.

Per altra banda, es calculen alguns estimadors de cada categoria mitjançant els vectors que s'ha creat al bucle anterior.

En primer lloc s'ha calculat la mitjana de les mesures d'impedància dels 3 grups: de pulmó sa, bronqui sa, i pulmó patològic (Z0). Per fer-ho es calcula la mitjana del mòdul i la de la fase per separat, tal i com es mostra a la taula 8 el càlcul pel grup de pulmons sans.

Taula 8. *Obtenció de mitjanes en mòdul i fase del grup de pulmons sans*

```
MitjapulmoA=mean(abs(Matriupulmo),2);  
MitjapulmoP=mean(rad2deg(unwrap(angle(Matriupulmo))),2);
```

En segon lloc, també es calcula la desviació estàndard per tal de reflectir la dispersió de les mesures. Es calculen desviacions estàndard en valor absolut, mitjançant la comanda "std", duent a terme el mateix procediment que per les mitjanes, es calcula el mòdul i la fase per separat. Seguidament el seu valor inferior i superior per poder-los representar.

Per últim es dibuixen totes les dades extretes en una mateixa gràfica on la mitjana està representada amb una línia contínua i les desviacions amb discontinua, a més seguint el model anterior, en verd estan els lòbuls pulmonars i en blau les parets bronquials.

Els vectors de dades creats per l'estadística i el gràfic no és guardat automàticament ja que està pensat que es faci cada vegada que s'obtenen noves mesures i així evitar confusions de documents.

4.3 Estudi temporal

4.3.1 Mostrejat

Per l'estudi temporal s'estudien les dades d'impedància en el domini del temps al llarg de 12 segons i a una freqüència escollida, es correlacionen amb les dades fisiològiques del pacient.

Per poder-les dibuixar i estudiar es necessita que tinguin la mateixa freqüència de mostratge. Les mesures d'impedància s'adquireixen a 60 espectres per segon tot i que les mesures tenen una dimensió total 748 mostres que equival a una mica més d'aquest temps i les mesures fisiològiques tenen una freqüència de mostratge de 1.000 espectres per segon i s'han adquirit 15 segons en total.

En primer lloc es calcula la mostra inicial de l'estudi multiplicant T0, que correspon al temps inicial en segons, per la freqüència de mostreig de les dades del Biopac i es suma la unitat per obtenir la primera mostra que coincideix amb la d'impedància. Es fa el mateix amb la durada de la mostra.

A la taula 9, s'assigna E a la part de dades de la matriu "data" que ens interessa, es trien les dades des del temps inicial al final en mostres i la primera columna que correspon a l'ECG. A la segona línia s'utilitza el "res ample" pel mostreig, on E és la part de senyal que s'ha escollit, L correspon al número de mostres que té la mesura d'impedància trobada amb la comanda "length" i Tf és la durada en número de mostres dels 12 segons, és a dir, la llargada de E.

Taula 9. Mostrejat de les mesures d'ECG

```
E=data(T0:T,1);  
ECG=resample(E,L,Tf);
```

Pel que fa la respiració es fa de la mateixa manera que per l'ECG però amb la columna 4 i a dins de la condició que D_FIS sigui 2, és a dir, que s'hagi la respiració.

Finalment per la temperatura interna es necessita un pre-mostrejat al tractar-se de tenir dades de dues temperatures amb unitats diferents. Al canal 2, és a dir a la segona columna, hi ha la temperatura diferencial entre l'interior i la de referència amb una sensibilitat de $40\mu\text{V}/^\circ\text{C}$, i a la tercera, la de referència amb una sensibilitat de $10\text{mV}/^\circ\text{C}$. Llavors les dades de temperatura diferencial es divideixen per 0,04 i les de temperatura de referència per 10. Finalment es resten i s'elimina la tendència lineal que té la temperatura ja sigui per augment d'escalfor al mànec del catèter o del cos per estudiar principalment si hi ha modulació en la respiració. Per eliminar la tendència lineal de la mostra s'utilitza la comanda "detrend" i 'linear' tal i com es veu a la taula 10. Es deixa el mostrejat pel final per no perdre dades rellevants.

Taula 10. Mostrejat de les mesures de temperatura

```
Temp_Int=(data(T0:T,2))./0.04;  
Temp_Ref=(data(T0:T,3))./10;  
Ti=detrend((Temp_Ref-Temp_Int),'linear');  
TPR=resample(Ti,L,Tf);
```


4.2.2 Correlació amb dades fisiològiques

En aquest apartat es tractaran les dades fisiològiques de la mesura i es dibuixaran temporalment juntament amb la mesura d'impedància a una freqüència escollida.

Es pretenia dibuixar les mesures fisiològiques mostrejades en un mateix eix que les dades d'impedància per tal d'estudiar la forma de les modulacions independentment de la seva magnitud. Per fer-ho es van plantejar dues opcions, o restar la seva mitjana o el seu valor mig que correspon a la diferència entre el màxim i el mínim. Es va descartar la primera opció en trobar mesures en què la seva mitjana s'allunyava molt del seu valor mig a causa de contenir varis punts aïllats molt desfasats de la resta. Llavors es decideix eliminar el seu valor mig mitjançant la següent fórmula:

$$A_K = \max(A) - \frac{\max(A) - \min(A)}{2} \quad (6)$$

Aquest arranament es fa en la mesura de temperatura i en les d'impedància a cada una de les freqüències escollides i en mòdul i fase. Per les mesures d'ECG i respiració no és necessari degut a que es troben a priori centrades. Per ajustar l'amplitud d'algunes mesures com ara la impedància i la temperatura se'ls divideix pel seu màxim determinant així una amplitud màxima de 1.

Finalment es dibuixa el gràfic a una freqüència escollida. Per escollir la freqüència en què es veu més la modulació s'ha utilitzat un programa que dibuixa les mesures a totes les freqüències amb un interval de temps escollit, permetent així escollir manualment una freqüència que no pateixi interferències i que alhora sigui idònia per l'estudi. El programa s'anomena "estudifreqtemp" i es basa en un bucle for des de la primera a la última freqüència que dibuixa cada una amb l'interval de temps desitjat mitjançant la comanda "pause". Es fa tan per el mòdul com per la fase i el títol de la gràfica varia acord amb la freqüència dibuixada, utilitzant la línia present a la taula 11.

Taula 11. *Títol que mostra la freqüència dibuixada*

```
title(['Freqüència:' num2str(f(Fr1)) 'Hz']);
```

A la figura 18 es representa la impedància a 209 kHz al llarg dels 12 segons de la mostra dibuixada amb color blau fosc, l'electrocardiograma amb vermell, la respiració amb verd i la temperatura interna en cian.

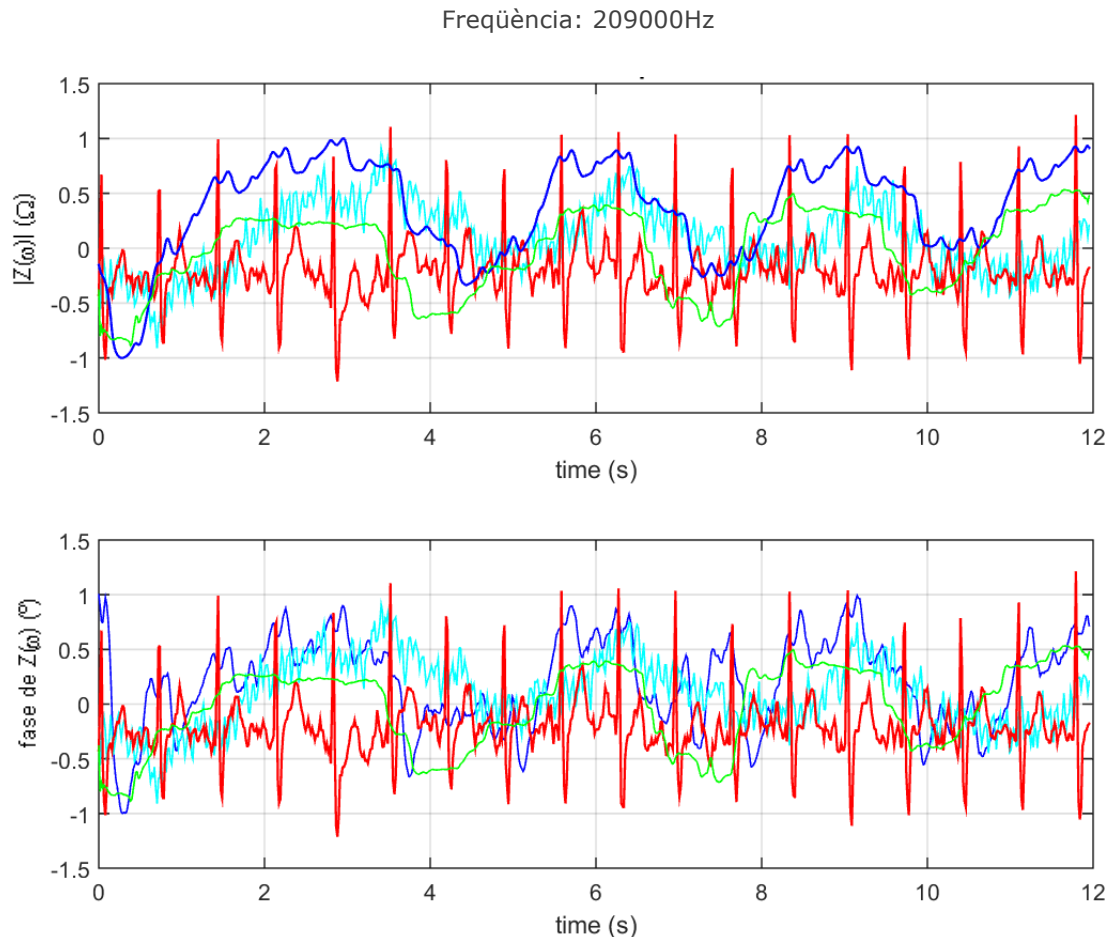


Figura 18. Exemple de representació de la mesura d'impedància correlacionada amb les mesures fisiològiques.

A primera vista s'observa que la impedància (blau) modula directament acord amb la respiració (verd) i amb poc desfasament entre elles. Cada pic de respiració correspon al moment quan el pulmó està inflat d'aire, aquest és un aïllant i comporta una impedància més alta. En segon lloc s'observa que la temperatura interna del pulmó (cian) modula amb la mateixa forma que les dues anteriors mencionades però amb un desfasament més significatiu ja que la màxima temperatura es produeix el moment d'expiració màxima, és a dir, on comença la expiració. Finalment en vermell l'ECG el qual també es relaciona amb la senyal d'impedància, on després de cada pic QRS d'ECG es produeix un pic d'impedància i una vall. Aquesta vall correspon al moment on ha arribat la sang al pulmó ja que es parla d'un medi molt conductor.

Es pot concloure que la senyal d'impedància modula acord a la respiració i a la senyal cardíaca, per comprovar aquesta afirmació es dur a terme un filtratge de la senyal on es compara cada una de les variables.

4.2.3 Programa de filtratge

Pel filtratge de senyals temporals s'utilitzarà un filtre digital passa baix del tipus IIR.

Els filtres IIR (Inifinit Impuls Response), tenen resposta infinita a una senyal impuls d'entrada, és a dir la seva sortida no torna al repòs. Aquests filtres es caracteritzen per no poder tenir fase lineal, no obstant, és possible la compensació de la fase mitjançant un filtre bidireccional. Per tal que un filtre tingui fase lineal es necessita que cada pol de dins de la circumferència de radi 1 tingui el seu recíproc a fora. Els filtres bidireccionals són útils sempre i quan no s'hagi de realitzar el filtrat a temps real, ja que consisteix en filtrar la senyal completa, invertir l'ordre de les mostres obtingudes i tornar a filtrar de nou.

En Matlab, per aplicar un filtre del tipus IIR es pot utilitzar "filter" o el "filtfilt":

`y=filter(B,A,x)` `y=filtfilt(B,A,x)`

On el filtre "filter" és un filtratge IIR simple i el "filtfilt" és bidireccional.

Per aplicar els filtres, en primer lloc es busca la freqüència de mostreig mitjançant el codi de la taula 12.

Taula 12. Freqüència de mostreig

```
fs=1/(mean(diff(time_STFT)));
```

En segon lloc, es crida una funció que calcula automàticament la freqüència cardíaca d'una mostra de ECG. Aquesta funció s'anomena "buscarecg" i té com a valors d'entrada la variable d'ECG, la freqüència de mostreig, i la variable de temps que corresponen cada mostra (time_STFT), com a variables de sortida té un sol valor anomenat Fmean que correspon a la freqüència mitjana de la mesura d'ECG que s'està estudiant.

Aquesta funció fa la derivada de la senyal inicial per trobar les mostres que corresponen a màxims i mínims mitjançant la comanda "diff". Seguidament s'eleva al quadrat per emfatitzar els punts extrems. Per últim s'aplica un filtre passa baix a 4 Hz per eliminar el soroll superficial i es detecten els seus màxims mitjançant un bucle for i s'emmagatzemen els moments pertinents a un vector anomenat "maxims".

A la figura 12 es pot veure el bucle for per la cerca dels punts a l'eix de les x que corresponen a màxims a l'eix de les y, on "elec" correspon al senyal obtingut de la derivada i el filtratge.

Taula 13. Bucle de cerca de màxims

```

maxims=[];

for q=2:length(elec)-1

    if elec(q)>elec(q-1)&&elec(q)>elec(q+1)

        maxims(end+1)=q;

    end

end

```

Aquests màxims representen el punt on hi ha més pendent de cada cicle cardíac, és a dir, el punt mig del complex RS de l'electrocardiograma.

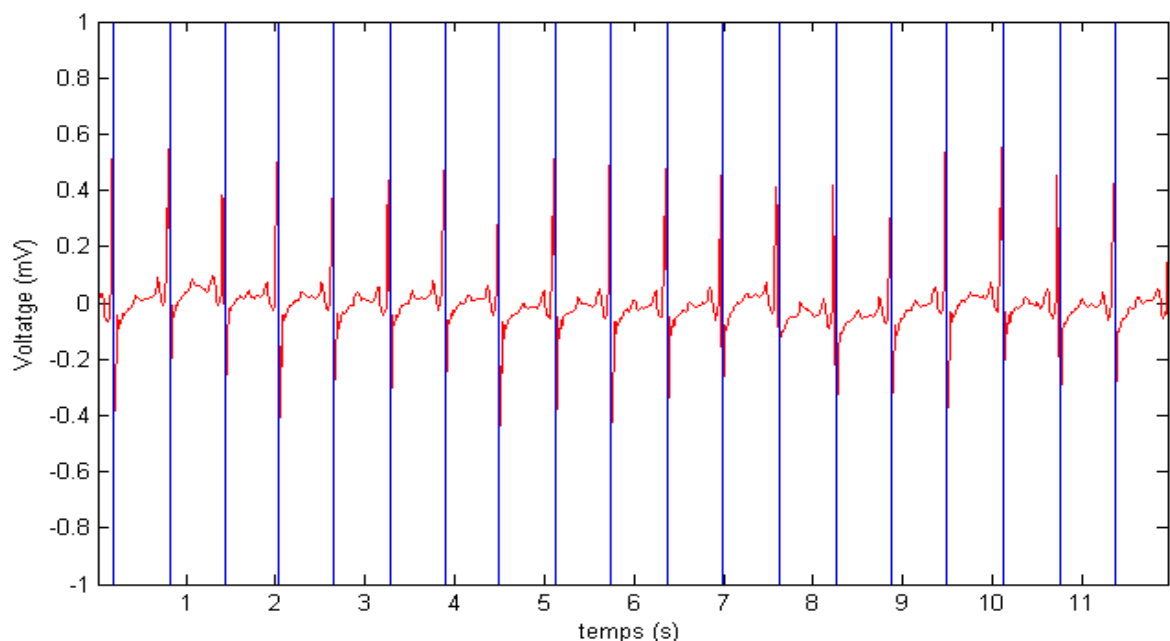


Figura 19. Representació de la freqüència cardíaca obtinguda automàticament a través de la funció "detectarecg"

Un cop es troba el vector de temps es calcula cada període i d'aquí cada freqüència. S'agafa com a freqüència cardíaca la mitjana de totes elles "Fmean".

Aquesta freqüència servirà per decidir la freqüència de tall en el filtre passa baix que es vol aplicar a la mesura d'impedància, es decideix agafar la freqüència mitjana i restar-li un valor de l'ordre de 2 dècimes de marge en comptes d'agafar la freqüència mínima que pot produir una elecció errònia per una possible manca de detecció en un cicle.

A continuació es dissenya un filtre Butterworth passa baix la freqüència de tall del qual és $F_{mean}-0.2$. S'utilitza la comanda butter pel disseny del filtre que té com a variables d'entrada l'ordre del filtre i freqüència de tall respectivament; i variables de sortida els components a i b pel filtre "filtfilt". Tal i com es veu a la taula 14, a la primera línia de codi es calculen els paràmetres a i b pel filtratge, on ftre és la freqüència de tall trobada anteriorment i fs la freqüència de mostreig. A la segona línia s'aplica el filtre passa baix pel filtratge de la

modulació de respiració a la variable absZ que correspon al mòdul d'impedància a una freqüència, en aquest cas 209kHz.

Taula 14. Disseny i aplicació del filtre Butterworth

```
[a,b]=butter(2,ftre/fs);  
respA=filtfilt(a,b,absZ);
```

Comparem aquesta variable filtrada amb la inicial a la figura 20.

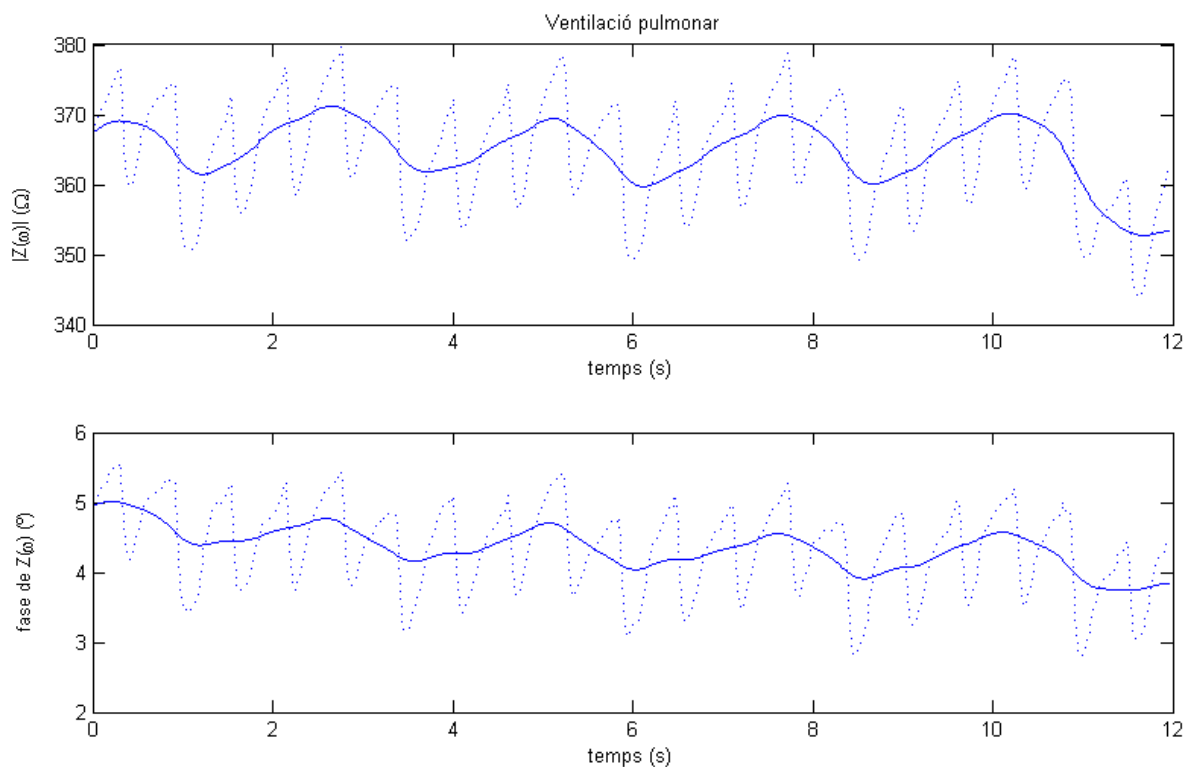


Figura 20. Representació de la impedància adquirida inicial (línia discontinua) i impedància filtrada (línia contínua)

Es pot veure clarament que s'ha filtrat la senyal d'ECG satisfactòriament i es mostra simplement la modulació d'impedància deguda a la ventilació tant en mòdul com en fase. Aquesta és dibuixada juntament amb l'adquisició de ventilació per avaluar-ne la correlació. A continuació, es resta la senyal inicial de la senyal filtrada i s'obté la modulació d'impedància degut al ritme cardíac. Finalment es dibuixa aquesta en un mateix gràfic amb la senyal d'ECG obtinguda a partir del Biopac, per comparar-les.

Finalment, també s'ha provat de filtrar directament l'ECG per obtenir la ventilació pulmonar. S'ha utilitzat un filtre banda eliminada per conservar el senyal de perfusió i eliminar la modulació causada per la ventilació. No s'han obtingut tant

bons resultats ja que és difícil definir les freqüències de tall i això ha provocat que en la majoria dels casos s'elimini part de la senyal d'ECG.

CAPÍTOL 5: RESULTATS

5.1 Resultats en escombrat de freqüències

Es van realitzar un total de 60 mesures en 14 pacients i cap d'ells va patir efectes secundaris que es puguin relacionar directament amb el procés de mesura d'impedància.

En aquest apartat es descriuran totes les diferències que s'han observat entre els diferents perfils. També es mostra una avaluació estadística dels resultats.

Per l'estudi estadístic s'han utilitzat el Software SigmaPlot i SigmaStat. El primer pel dibuix del diagrama de caixes de cada un dels grups d'estudi i el segon per l'estudi estadístic mitjançant la tècnica ANOVA (Analysis of variance) per l'estudi de tots 3 grups a la vegada i la tècnica Mann-Whitney Rank Sum Test per l'estudi comparatiu de dos en dos (t-test). Aquest mètode permet calcular dades de mitjanes entre els grups, desviacions estàndard i el valor p (nivell de significació entre grups). La p és utilitzada per la verificació d'una hipòtesi que diferencia dos grups. Aquest valor és significatiu si és menor que $p=0,05$, el qual significa que es poden distingir generalment els 2 grups d'estudi.

En el capítol de resultats es classifiquen les mesures en 3 grups, un que inclou totes les mesures de pulmons sans, un altre les de paret bronquial i un últim de pulmons patològics.

5.1.1 Diferenciació paret i pulmó de zones sanes

Tal i com s'observa a la figura 21, es pot distingir significativament les mesures de teixit pulmonar alveolar sa (verd) i paret bronquial (blau), en el cas del mòdul a totes les freqüències tot i que la diferència és més alta a baixes freqüències, en el cas de la fase fins a 70kHz es pot observar també una diferència entre grups, tot i que no tan distingida com en el mòdul. Arrel d'aquest fet es decideix utilitzar com a freqüència del mòdul $f=10\text{kHz}$ i $f=33\text{kHz}$ per la fase.

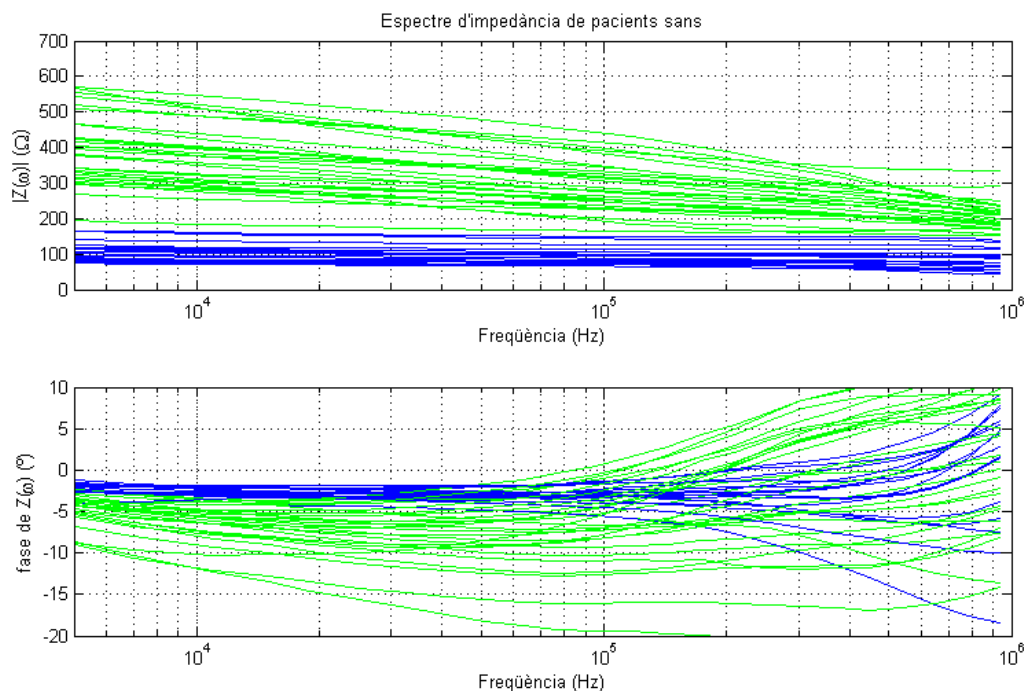


Figura 21. Representació de totes les mesures en zones sanes, en blau les mesures de bronqui i en verd les de teixit alveolar.

A part de la diferència d'amplitud entre grups, amplituds més altes en teixits pulmonars, també es troba generalment una pendent més alta i amb més dispersió envers els teixits bronquials.

A altes freqüències es pot veure com les mesures tendeixen a una relaxació. Aquestes són degudes a que els dipols poden polaritzar-se a baixes freqüències, en canvi a altes no tenen suficientment temps per fer-ho. També és possible que sigui degut per la presència de capacitats paràsites, presents entre els elèctrodes, cables o filaments del catèter (no és cable coaxial) o entre un punt i la connexió a terra. Aquestes capacitats són més notables a altes freqüències i a altes impedàncies.

A continuació, a la figura 22 es representen les mitjanes de grup (línia contínua) i desviacions estàndard (línia discontinua), seguint el mateix patró de colors que a la figura 21.

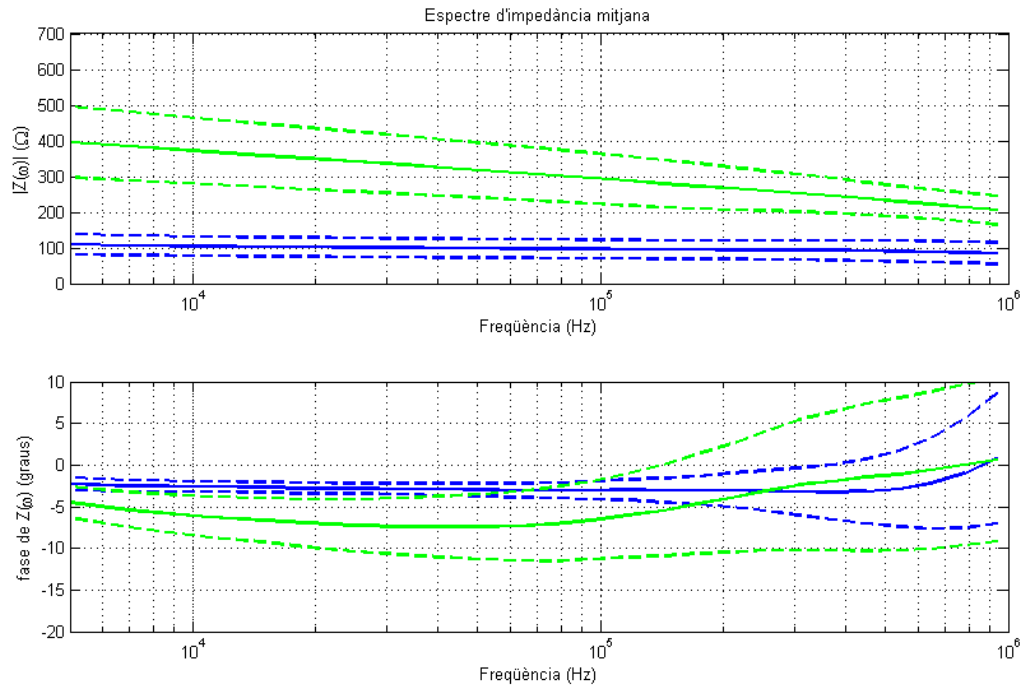


Figura 22. Mitjanes en línia contínua i desviacions estàndard en línia discontinua de mesures de teixit pulmonar sa, en verd i mesures de bronqui, en blau

S'ha calculat l'estadística a 11kHz pel mòdul i 33kHz per la fase, mitjançant la tècnica Mann-Whitney Rank Sun Test (t-test)

Taula 15. Estadística t-test. Diferències entre teixits pulmonars sans i teixits bronquials

		Mitjana \pm Desviació estàndard	P
Mòdul (11kHz)	Teixit pulmonar	367,541 \pm 90,343	<0,001
	Paret bronquial	101,466 \pm 29,317	
Fase (33kHz)	Teixit pulmonar	-7,135 \pm 3,108	<0,001
	Paret bronquial	-2,905 \pm 0,687	

Donat que $p < 0,05$ estadísticament significatives tan en mòdul com en fase.

5.1.2 Diferències entre teixits sans i patològics

En comparar regions sanes amb les afectats per una patologia en els mateixos o diferents pacients, el grup de mesures no és tan definit i la seva dispersió és més alta, tal i com es pot veure a la figura 23.

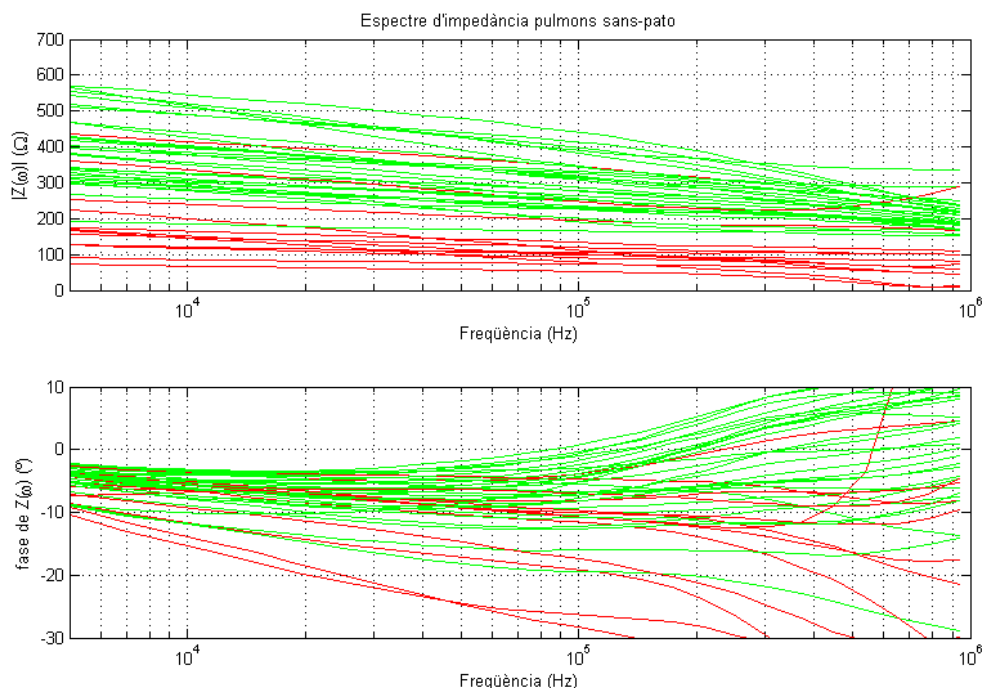


Figura 23. Representació de totes les mesures de pulmó, en verd les de pulmó sa i en vermell les patològiques.

Malgrat la seva gran dispersió es poden veure diferències en el mòdul, ja que la majoria de mesures en teixit pulmonar patològic estan compreses en valors més baixos i de poca pendent a diferència dels teixits pulmonars sans. A la fase no es poden distingir perfils diferenciats a simple vista.

Taula 16. Estadística t-test. Diferències entre teixits pulmonars sans i teixits pulmonars patològics

		Mitjana \pm Desviació estàndard	P
Mòdul (11 kHz)	Teixit pulmonar sa	367,541 \pm 90,343	<0,001
	Teixit pulmonar patològic	150,610 \pm 46,643	
Fase (33kHz)	Teixit pulmonar sa	-7,135 \pm 3,108	0,734
	Teixit pulmonar patològic	-7,588 \pm 1,850	

Tal i com es podia observar al gràfic anterior, aquests dos grups són estadísticament significatius en mòdul però no en fase, ja que 0,734 és major al llindar establert per determinar la significança entre grups.

Si a més, es comparen les mesures de teixit alveolar patològic amb les de teixit de paret bronquial, es troba que en mòdul, la impedància es representa amb una forma semblant a les mesures de bronquis, és a dir plana i constant però amb valors una mica superiors. Aquest fet fa més difícil la distinció entre aquests dos grups. No obstant, en observar les seves fases es troba quelcom a la inversa, a baixes freqüències, el teixit pulmonar patològic es comporta de manera semblant al teixit sa, tal i com s'ha mostrat a la taula 16, però en canvi, si es s'observen

diferències amb els teixits bronquials. A la taula 17, es troba el test estadístic, que compara el teixit pulmonar patològic amb el de bronqui. Els 3 grups de mesures de teixits estan representats a la figura 24 del següent apartat.

Taula 17. Estadística t-test. Diferències entre teixits pulmonars patològics i teixits bronquials

		Mitjana \pm Desviació estàndard	P
Mòdul (11kHz)	Teixit pulmonar patològic	150,610 \pm 46,643	0,006
	Paret bronquial	101,466 \pm 29,317	
Fase (33kHz)	Teixit pulmonar patològic	-7,588 \pm 1,850	<0,001
	Paret bronquial	-2,905 \pm 0,687	

S'obtenen valors de diferències entre grups estadísticament significatius, tot i que la fase de la impedància té un valor molt més baix que el del mòdul, la qual cosa mostra molta més distinció entre grups.

5.1.3 Resum

Finalment, si es comparen els 3 grups de mesures estudiats tan en mòdul com en fase. A la següent figura es representen les mitjanes i desviacions estàndard de cada un.

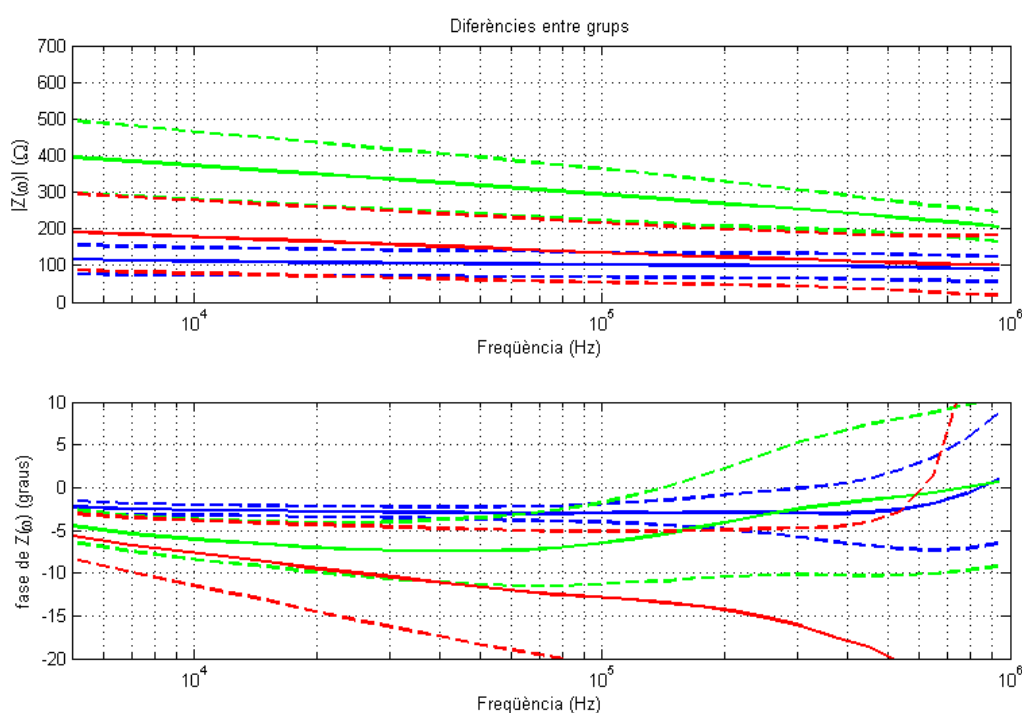


Figura 24. Representació de tots els grups de mesura, en verd les mesures de pulmó sa, en blau les de bronqui i en vermell les de pulmó patològic.

S'ha creat un diagrama de caixes per mòdul i per fase. Es representen cada grup de mesures en un bloc diferent permetent així comparar diversos conjunts de dades de manera més visual i clara. L'extrem inferior de la caixa representa el quartil Q1, el superior el Q3 i el central el Q2 o mediana. Les línies superiors i inferiors a fora de la caixa determinen el valor mínim i màxim dintre de l'interval de confiança. Les dades que queden fora d'aquest interval es consideren atípiques i es representen amb punts.

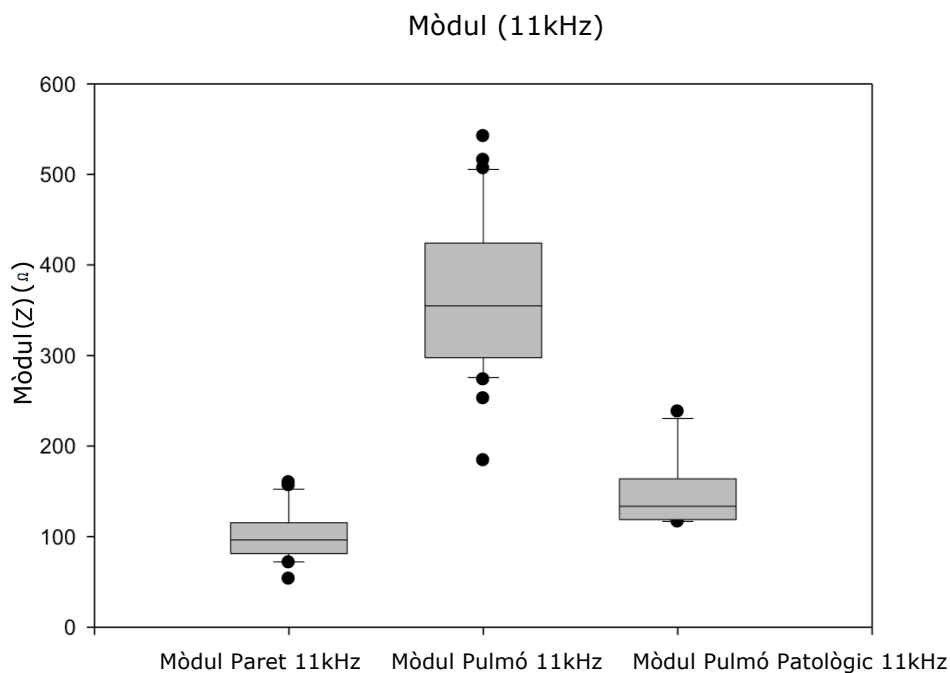


Figura 25. Diagrama de caixes dels mòduls d'impedància dels conjunts de mesura.

Tal i com s'ha exposat als apartats anteriors, mitjançant el mòdul d'impedància a 10kHz es poden distingir clarament el grup de mesures de pulmons sans amb el grup de mesures de paret bronquial, també es diferencien les mesures de pulmó sa amb les de pulmó patològic. Per contra, les impedàncies de bronqui i les de pulmó patològic són molt semblants i són difícils de distingir.

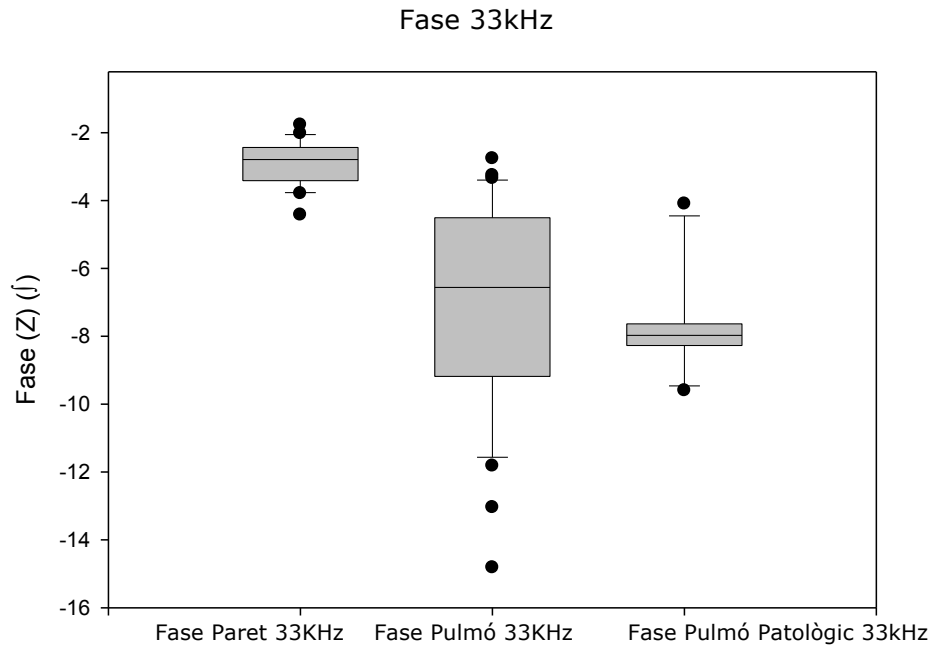


Figura 26. Diagrama de caixes de les fases d'impedància dels conjunts de mesura.

Pel que fa la fase a 33kHz, no es poden distingir els grups de pulmons sans amb els de pulmons patològics, però sí que permet distingir perfectament les mesures de pulmó patològic i pulmó sa, i també les de paret bronquial envers les mesures de pulmó patològic.

5.2 Resultats de l'estudi temporal

La senyal d'impedància s'ha filtrat per obtenir les modulacions de la ventilació i el cicle cardíac diferenciades. En aquest estudi es mostren les mesures d'impedància correlacionades amb les mesures fisiològiques de ventilació i ECG i s'avaluen les diferències obtingudes entre conjunts de mostres.

5.2.1 *Influència de la ventilació pulmonar*

S'ha comparat la senyal de respiració adquirida amb la banda respiratòria a través del Biopac amb la senyal d'impedància filtrada. A la figura 27 es representa en blau la mesura d'impedància filtrada amb mòdul i fase i en verd la respiració. L'efecte de la ventilació modifica clarament la impedància de manera que augmenta acord amb el volum d'aire present al pulmó ja que aquest es comporta com un aïllant reduint la conductivitat del teixit.

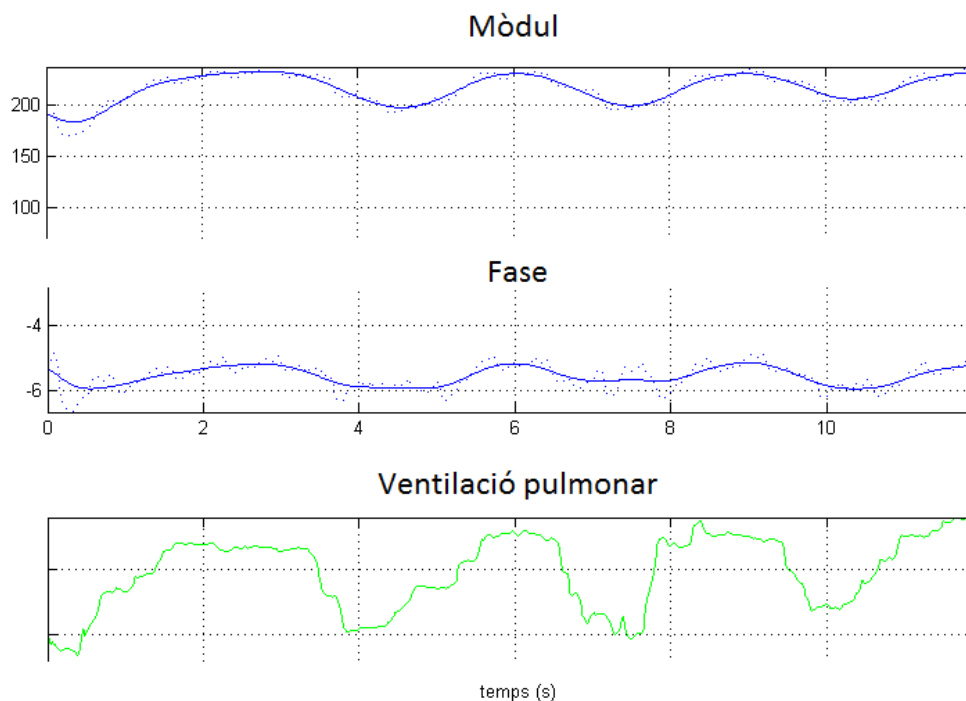


Figura 27. Representació de la ventilació pulmonar (verd) la impedància (blau de punts) i la impedància filtrada (línia blava)

Aquest estudi previ és la demostració que la ventilació pulmonar afecta a la impedància. A partir d'aquesta confirmació, s'avaluen les diferències de modulació d'impedància en els diferents conjunts de mostres a dues freqüències, una d'alta (209kHz) i una de baixa (11kHz).

En mesures a alta freqüència en pulmó sa, s'obtenen modulacions de pic a pic d'entre 30Ω i 50Ω de mòdul i $1,5^\circ$ i 4° de fase. A baixa freqüència, aquesta modulació és més alta en mòdul, acord amb el seu valor, ja que s'obtenen variacions d'entre 50Ω i 60Ω . Pel que fa la fase és tot el contrari, s'obtenen valors més baixos, d'entre $0,6^\circ$ i $1,1^\circ$.

Si l'estudi es centra amb les mesures de pulmó patològic, es troben valors molt menors als de les mesures de teixit sa. S'afegeixen a l'estudi només els pacients que patien fibrosi o emfisema i es menyspreen aquells que tenien neoplàsies o nòduls atès que és difícil avaluar si s'està mesurant totalment la part patològica. Les mesures teixits fibròtics s'obté una modulació d'impedància d'entre 2Ω i 5Ω en mòdul i aproximadament 1° en la fase tan a altes com a baixes freqüències. Aquest fet és degut a que les parets alveolars tenen més densitat de teixits, és a dir, són més gruixudes i dificulten l'arribada d'aire a aquestes zones, així com l'intercanvi d'oxigen.

Pel que fa a les mesures de teixit amb emfisema, s'han obtingut modulacions molt disperses fins a 10Ω i 2° . Malgrat la dispersió, les fluctuacions també presenten impedàncies i més baixes respecte el teixit sa. Aquest fet és degut a que l'emfisema és una falta de teixit i malgrat hi hagi més quantitat d'aire en comparació a un teixit sa, aquest aire es troba immobilitzat en caverne a causa

de la poca flexibilitat que disposa el teixit, dificultant així la ventilació en aquestes zones.

Per últim, el teixit bronquial presenta grans modulacions acord amb la freqüència respiratòria molt brusques. Aquestes grans variacions son a causa del contacte intermitent que fa l'elèctrode amb la paret bronquial.

5.2.2 Influència de perfusió cardiovascular

Es compara la senyal d'ECG amb la d'impedància filtrada. A la figura 28 es poden veure les dues senyals superposades, s'ha decidit utilitzar un ajust d'impedància desplaçant-la a l'eix d'abscisses per tal de visualitzar amb més definició la correlació entre les dues senyals.

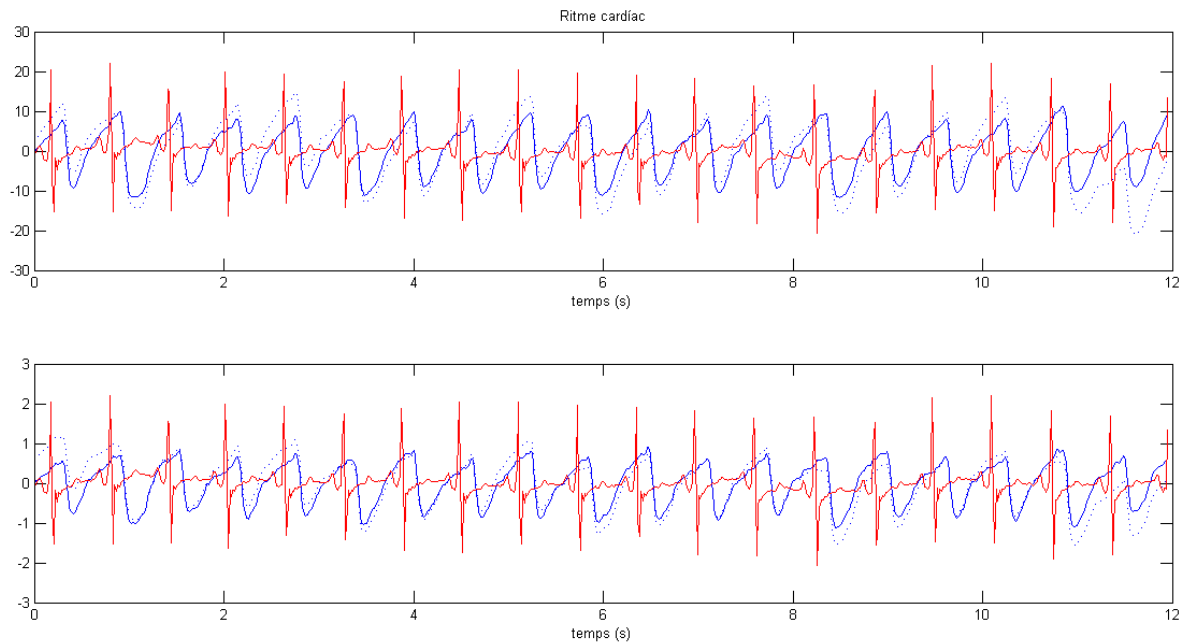


Figura 28. Representació de l'electrocardiograma (vermell) i senyal filtrada d'impedància (blau)

Es pot veure com les mesures d'impedància estan correlacionades perfectament amb l'ECG. La impedància tendeix a baixar al moment on hi ha més perfusió sanguínia al pulmó degut a l'augment de conductivitat que aporta la sang. Aquest moment coincideix amb la ona T de l'electrocardiograma que correspon a la fase de relaxació isovolumètrica just després de la ejecció del ventricle dret cap al pulmó el qual tarda alguns ms en arribar-hi.

La perfusió cardiovascular es mostra més clarament a mesures d'impedància de teixit pulmonar sa. A l'alta freqüència escollida, s'obtenen valors de modulació d'entre $10\ \Omega$ i $20\ \Omega$ en mòdul i $0,5^\circ$ i $1,5^\circ$ en fase. En canvi a la baixa freqüència s'obtenen valors relativament més alts en mòdul, d'entre $15\ \Omega$ i $30\ \Omega$ i més baixos en fase, d'entre $0,1^\circ$ i $0,2^\circ$. Així doncs, s'obtenen valors de modulació semblants als obtinguts amb la ventilació: A baixa freqüència s'obtenen valors més alts en

mòdul i més baixos en fase envers a alta freqüència, tal i com passa amb la magnitud a l'espectre de freqüències.

Pel que fa les mesures de pulmó patològic, s'obtenen valors semblants en fibrosi i emfisema, d'entre $1,5\Omega$ i 2Ω en mòdul i entre 0° i $0,25^\circ$ en fase. Pràcticament no es detecta modulació que es pugui relacionar directament amb la senyal cardíaca. Tal i com s'ha explicat a l'apartat de ventilació, els teixits d'aquestes dues patologies, per causes ben diferents tenen poc accés a l'aire. Això provoca una disminució de la perfusió sanguínia a la localització afectada a causa de l'autoregulació que dur a terme el sistema circulatori, on aquest distribueix la sang a les zones on hi ha més difusió d'oxigen, és a dir, a les zones on arriba més l'aire.

En teixits de bronquis no s'observa pràcticament modulació, la perfusió sanguínia és indetectable.

CAPÍTOL 6: CONCLUSIONS

L'espectrometria d'impedància elèctrica utilitzada per la distinció de teixits pulmonars durant la broncoscòpia és una tècnica segura, factible, mínimament invasiva i no destructiva, amb possibilitat de diagnòstic in vivo i in situ. Malgrat estigui en situació de desenvolupament, analitzant els resultats obtinguts es pot afirmar que té capacitat de distingir diferents característiques de teixits, així doncs podem concloure que s'han assolit els objectius plantejats a l'inici del projecte.

S'ha creat un sistema automàtic pel tractament de dades, processat, emmagatzematge i classificació. També programes de representació estadística en domini freqüencial i filtratge de mesures en domini temporal.

S'han pogut distingir significativament 3 conjunts de mostres, teixits pulmonars sans, teixits pulmonars patològics i teixits de paret bronquial, a partir de l'espectrometria d'impedància en mòdul i en fase.

Mitjançant l'estudi temporal, s'ha corroborat que les modulacions presents a les mesures d'impedància són degudes a la ventilació pulmonar i perfusió sanguínia. A més s'han correlacionat aquestes variacions temporals amb els 3 conjunts de mostres, obtenint en tots els casos valors significativament diferenciats.

Per aquest fet, aquesta tècnica disposa d'un gran potencial i podria arribar a ser un sistema guia pels pneumòlegs en el procés de broncoscòpies i proporcionar seguretat en les decisions de les biòpsies. Es podrien arribar a reduir el nombre de mostres per l'estudi histològic, millorant així l'experiència del pacient durant el procediment i disminuint l'impacte que suposa aquest diagnòstic.

Tot i haver obtingut resultats significatius, el número de mesures preses no és suficient per obtenir una exactitud idònia del sistema. Per aquest fet es necessita continuar amb aquest projecte per l'obtenció d'estimadors òptims i vàlids estadísticament.

En conclusió, la valoració final del projecte és positiva, en primer lloc per haver assolit els objectius proposats, malgrat la falta d'informació al ser un projecte totalment pioner. En segon lloc, pels bons resultats obtinguts ja que poden significar una millora en el sistema de biòpsies transbronquials i per últim, per bona experiència que m'enduc d'haver format part d'un projecte d'investigació tant engrescador com aquest.

CAPÍTOL 7: BIBLIOGRAFIA

7.1 Referencies bibliogràfiques

Aberg, Nicander, Holmgren, Geladi and Ollmar. *Assessment of skin lesions and skin cancer using simple electrical impedance indices*. (Division of Medical Engineering, Karolinska Institutet, Huddinge, Sweden, 2003)

Biocat, "Informe Biocat 2013". 2013.

Guyton and Hall. *Textbook of Medical Physiology*. (Elsevier Inc, Netherlands, 2011)

Instituto Nacional de estadística "Estadística I.N. 2014". 2014

Oser, Niederst, Sequist and Engelman. "Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular divers and cells of origin". *The Lancet Oncology* (2015)

7.2 Bibliografia de consulta

Ackmann and Seitz. "Methods of complex impedance measurements in biological tissue". *CRC Crit. Rev. Biomed.* (1984):281–311.

Bera. "Bioelectrical Impedance Methods for Noninvasive Health Monitoring: A Review". *Hindawi Publishing Corporation. Journal of Medical Engineering.* (2014): 28.

Gersing. "Impedance spectroscopy on living tissue for determination of the state of organs". *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* (1998).

Grimnes and Martinsen. *Bioimpedance & Bioelectricity basics*. (London, UK, 2015).

Hospital del Mar i Hospital de l'Esperança (IMAS). "Protocol de Diagnòstic i tractament del càncer de pulmó". *Unitat Funcional de Càncer de Pulmó* (2013)

Institut Català de Salut. "Memòria de l'Institut Català de Salut". *Generalitat de Catalunya, Departament de Salut.* (2014)

Kenneth and Ellis. "Human Body Composition: In Vivo Methods". *Estiman, Plenum Press* (1993).

"MathWorks" Abril 2016, <http://es.mathworks.com/>

Milkavcic, Pavselj, Hart. "Electric properties of tissues" *University of Ljubljana, Slovenia, University of the South Sewanee, Tennessee.*

Moncada, Saldarriaga, Bravo and Pinedo. "Medición de Impedancia Eléctrica en Tejido Biológico". *Rev. Tecno Lógicas* 25, ISSN 0123-7799, (2010):51-76.

Morgan, Sun, Holmes, Gawad, and Green. "Single cell dielectric spectroscopy". *Journal of Physics D: Applied Physics* (2007).

Orazem and Tribollet. *Electrochemical Impedance Spectroscopy*. (The Electrochemical Society Series, Wiley, 2008)

Proakis and Manolakis. *Digital Signal Processing*. (Boston, Massachusetts, 2007)

Sanchez, "Broadband Electrical Impedance Spectroscopy for dynamic Electrical Bio-Impedance characterization" (PhD disc., Universitat Politècnica de Catalunya and Vrije Universiteit Brussel, 2011).

Sanchez, Vandersteen, Martin, Castillo, Torrego, Riu, Schoukens, Bragos. "In vivo electrical bioimpedance characterization of human lung tissue during de bronchoscopy procedure. A feasibility study". *Medical Engineering and physics* (2012).

Sanchez, Vandersteen, Martin, Castillo, Torrego, Riu, Schoukens and Bragos. "Minimally invasive in vivo human lung tissue bioimpedance measurements during the bronchoscopy procedure" (paper presented at the 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS San Diego, California USA, 2012).

Sharafkhaneh, Hanania and Kim, "Pathogenesis of Emphysema from the Bench to the Bedside" *American Thoracic Society* (2008)



Escola Universitària d'Enginyeria
Tècnica Industrial de Barcelona
Consorci Escola Industrial de Barcelona

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA

Pressupost

TREBALL DE FI DE GRAU

“Espectrometria d'impedància elèctrica en temps real de teixit pulmonar in vivo i in situ. Correlació amb malalties pulmonars”

TFG presentat per obtenir el títol de GRAU en
ENGINYERIA BIOMÈDICA

Per **Núria Coll**

Barcelona, 26 d'Abril de 2016

Director: Pere Joan Riu Costa

Departament d'Enginyeria Electrònica (DEE)

Universitat Politècnica de Catalunya (UPC)

ÍNDEX PRESSUPOST

PRESSUPOST	71
1. Desglossament de despeses.....	71
1.1 Hores d'enginyeria	71
1.2 Hardware utilitzat	72
1.3 Software utilitzat	73
1.4 Estació de treball	73
2. Pressupost total del projecte	73

PRESSUPOST

En aquest apartat es detallen les despeses de personal per l'elaboració del projecte, els costos de materials emprats per les mesures i de programes utilitzats tan pel processat com per l'adquisició de dades.

1. Desglossament de despeses

1.1 Hores d'enginyeria

Les hores s'han classificat en diverses tasques realitzades durant el desenvolupament del projecte.

Estudi previ

- Cerca d'informació sobre bioimpedància: 60 h
- Cerca d'informació sobre fisiologia respiratòria: 30 h
- Cerca d'informació sobre patologies respiratòries i sistemes de diagnòstic: 50 h

Mesures en pacients

- Realització de les mesures al centre hospitalari: 50 h
- Reunions de seguiment amb el personal mèdic: 10 h

Realització processament de dades

- Pre-processament: 20 h
- Programa principal per l'estudi d'una mesura: 55 h
- Programa de filtratge de senyals: 45 h
- Programa final per la classificació de la totalitat de mesures: 40 h

Elaboració de la documentació

- Redacció de la memòria del projecte: 50 h
- Elaboració de resultats i conclusions: 60 h
- Citació de referències i bibliografia: 20 h

Taula 1.1 Cost total d'hores d'enginyeria

	Hores	Cost (€/hora)	Subtotal (€)
Estudi previ	140	25	3.500,00
Mesures en pacients	60	25	1.500,00
Realització processament de dades	160	25	4.000,00
Elaboració de documentació	130	25	3.250,00
TOTAL	490		12.250,00

1.2 Hardware utilitzat

A la taula 1.2 es llisten els diferents materials utilitzats per l'adquisició de mesures d'impedància en pacients.

Si s'estima que els materials s'han utilitzat durant 6 mesos al laboratori i que aquests equips s'han utilitzat en altres projectes passats i en un futur es continuaran utilitzant, es pot estimar el cost del material en aquest període de temps suposant un període d'amortització de 5 anys.

Taula 1.2. Cost total materials

	Unitats	Subtotal (€)
PXI	1	21.244,06
Biopac Student Lab (Biopac Systems, Inc.) (inclou software)	1	5.500,00
Catéter Medtronic RF Mariner Multi-Curve Series	2	2.000,00
TOTAL		28.744,06
6 mesos d'utilització, amortització a 5 anys		2.874,41

La resta de materials utilitzats en aquest projecte del departament DEE no són comercials, s'han creat a partir de projectes d'investigació previs a aquest i és molt difícil estimar el seu cost. Pel que fa materials de l'hospital no es

comptabilitzen ja que no s'han utilitzat materials addicionals per les mesures dels utilitzats pel procediment de broncoscòpia comú.

1.3 Software utilitzat

Taula 1.3. Cost total materials

	Subtotal (€)
Matlab (MathWorks)	3.000,00
Word (Microsoft Office)	137,00
TOTAL	3.137,00

1.4 Estació de treball

Per la realització del projecte s'ha necessitat un ordinador i un disc dur extern per l'emmagatzematge i transport de dades.

Taula 1.4. Cost total materials per la realització del projecte

	Subtotal (€)
Ordinador	1.200,00
Disc dur DW My Passport Ultra 1TB	80,00
TOTAL	1.280,00

2. Pressupost total del projecte

	Total (€)
Hores d'enginyeria	12.250,00
Hardware	2.874,41
Software	3.137,00
Estació de treball	1.280,00
TOTAL	19.541,51



Escola Universitària d'Enginyeria
Tècnica Industrial de Barcelona
Consorci Escola Industrial de Barcelona

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA

Annex

TREBALL DE FI DE GRAU



“Espectrometria d'impedància elèctrica en temps real de teixit pulmonar in vivo i in situ”

TFG presentat per obtenir el títol de GRAU en
ENGINYERIA BIOMÈDICA

Per **Núria Coll**

Barcelona, 26 d'Abril de 2016

Director: Pere Joan Riu Costa

Departament d'Enginyeria Electrònica (DEE)

Universitat Politècnica de Catalunya (UPC)

ÍNDEX ANNEX

1.	Abstracts presentats a congressos	79
1.1	International Conference on Electrical Bio-Impedance (ICEBI).....	79
1.2	European Respiratory Society Congress	80
2.	Algorismes	82
2.1	Tractament de dades.....	82
2.2	Estadística	84
2.3	Estudi temporal i mostrejat.....	94
2.4	Funció estudiifreqtemp	96
2.5	Filtratge	97
2.6	Funció buscarecg	102

ANNEX

1. Abstracts presentats a congressos

1.1 International Conference on Electrical Bio-Impedance (ICEBI)

Abstract presentat pel ICEBI 2016 a Berzeliuslaboratoriet, KI Campus, Solna, 19-23 Juny 2016

Clinical applications

Id: 160604-141

REAL TIME IN-VIVO AND IN-SITU ASSESSMENT OF LUNG IMPEDANCE

Núria Coll¹, Ramon Bragos¹, Ana Maria Muñoz-Fernández², Virginia Pajares²,
Alfons Torrego², Diego M Castillo², Pere J Riu* ¹

1 Departament d'Enginyeria Electrònica. Centre Recerca Enginyeria Biomèdica, Universitat Politècnica de Catalunya,

2 Servei de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

Preferred presentation type: Oral

a. Introduction. Electrical impedance has been used to identify regions with different histological properties in-vivo. Human lungs with different pathologies show specific histological properties so electrical impedance measurements might help to clinical procedures, e.g. as a sampling guide in lung biopsies. In vivo

measurements will be affected by ventilation and blood perfusion, and must be safe and fast enough for real medical practice.

b. Objectives. To determine the feasibility of an impedance measurement methodology applied during actual bronchoscopies in patients with lung diseases, that is able to distinguish histological features.

c. Methods. A measurement system consisting on a PXI arbitrary waveform generator and a digitizer was used to generate a broadband signal with 25 frequency components from 1 kHz to 1 MHz. A 4-electrode catheter was introduced in several endobronchial localizations through the working canal of a bronchoscope. Applied current and detected voltage are digitized and converted to impedance in a PC. Isolation is provided by an analogue optical system to achieve IEC 60601-1 CF-type safety levels. ECG, ventilation and temperature are also acquired synchronously. The system is thoroughly described elsewhere. In the current setup we acquired 15 s of data, at a rate of 50 impedance spectra per second.

Measurements were obtained from bronchial wall and alveolar regions in 12 patients which underwent bronchoscopy for study, including healthy lungs, emphysema, fibrosis or suspected neoplasia.

d. Results. Healthy lungs show an intense modulation of impedance because of ventilation and perfusion, in the range of 10% to 15% in the absolute value at low frequency and from 20% to 30% at high frequencies. Phase angle is also affected by ventilation at low frequencies and by both ventilation and perfusion at high frequencies. Measurements on the bronchial wall show significantly lower values and modulation indexes than in alveoli. When comparing healthy regions with those affected by fibrosis in the same or different patients, smaller values and modulation indexes are obtained, whereas regions with emphysema are not so clearly distinguished. No side effects were identified during measurements.

e. Conclusions. The technique seems feasible and able to distinguish different pulmonary tissue features. A systematic measurement protocol must be designed to provide statistical validity to the results obtained so far.

1.2 European Respiratory Society Congress

Abstract presentat per l'European Respiratory Society Congress Setembre de 2016 a Londres

Real-time endoscopically measurements of lung electrical impedance evaluated in vivo.

Ana M. Muñoz-Fernandez¹, Núria Coll², Virginia Pajares¹, Ramon Bragós², Pere J Riu², Diego M. Castillo¹ and Alfons Torrego¹

1 Respiratory Department. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

2 Departament d'enginyeria Electrònica. Centre Recerca Enginyeria Biomèdica.

Background: Tissues' electrical bioimpedance (Z) is its capacity to oppose to the flow of an electric current. It can identify different histological properties. We hypothesized that Z might be a safe and fast sampling guide method to obtain lung biopsies in the study of several lung diseases.

Aims: To analyse feasibility and safety of *in vivo* Z measurement during bronchoscopy.

Methods: A PXI arbitrary waveform generator and digitizer were used to generate a broadband signal with 26 tones (1 kHz to 1 MHz). A 4-electrode catheter was introduced in different endobronchial locations (bronchial wall (BW), healthy (HL) and pathological lung (PL)) through the working channel of a conventional bronchoscope. Signal acquired during 15s (60 spectra/s, 26 frequencies/spectrum) was converted to Z , which was defined by magnitude (Z_M) and phase angle (Z_{Ph}).

Results: 54 measurements (4.5/patient) were performed in 12 patients without side effects. We choose Z_M and Z_{Ph} at low and high frequencies (LF, HF). Z_M and Z_{Ph} were significantly different between HL and BW at LF and HF. HL and PL were not different at LF- Z_{Ph} , nor HF- Z_M . However, they were different when Z_{Ph} was evaluated at HF [figure1].

Conclusions: Impedance measurement during bronchoscopy is a safe and feasible technique. It seems to distinguish correctly between different respiratory tissues. Further research is needed to identify the optimal estimators and utility guiding lung biopsies.

	Low frequency (33 kHz)		High frequency (209 kHz)
	Magnitude (Z_M)	Phase (Z_{Ph})	Phase (Z_{Ph})
BW vs HL	101.5 \pm 33.2 vs 350.4 \pm 78.4 ($p = 0.009$)	-4.2 \pm 0.5 vs -12.3 \pm 3.5 ($p = 0.009$)	-11 \pm 1.7 vs -31 \pm 7 ($p = 0.009$)

BW vs PL	101.5 ± 33.2 vs 204 ± 130.3 ($p = 0.017$)	-4.2 ± 0.5 vs -9.9 ± 2.3 ($p = 0.01$)	-11 ± 1.7 vs -22.2 ± 7.3 ($p = 0.013$)
HL vs PL	350.4 ± 78.4 vs 204 ± 130.3 ($p = 0.013$)	-12.3 ± 3.5 vs -9.9 ± 2.3 ($p = 0.017$)	-31 ± 7 vs -22.2 ± 7.3 ($p = 0.017$)

2. Algorismes

2.1 Tractament de dades

```
% PROGRAMA PER CADA MESURA
% Aquest programa s'ha d'executar primer
%
close all
clear all
clc

ProcessingData;

%%
% Paràmetres
% Configuració de paràmetres

LOC = 0;          % Localització de la mesura
                  % 0 Mesura de lòbul pulmonar
                  % 1 Mesura de paret bronquial

PATO = 4;         % Patologia
                  % 0 Mesura de pulmó sa
                  % 1 Mesura de pulmó amb fibrosi pulmonar idiopàtica
                  % 2 Mesura de pulmó amb emfisema
                  % 3 Mesura de pulmó amb neoplàstia
                  % 4 Altres

D_FIS = 0;        % Adquisició de dades fisiològiques
                  % 0 No n'hem adquirit
                  % 1 si n'hem adquirit però sense respiració
                  % 2 si n'hem adquirit i també respiració

Temps = 12;      % Temps en segons de l'estudi

T0 = 0;          % Temps inicial

Fr1 = 9;         % Número de freqüència baixa segons l'ordre exc_line
```

```
Fr2 = 18;          % Número de freqüència baixa segons l'ordre exc_line

%%
%Carregar dades fisiològiques
if D_FIS == 1 || D_FIS == 2
    [FIOName ,pathfitxer] = uigetfile('*.mat','Selecciona l''arxiu de
dades fisiològiques:');
    if isequal(Nomfitxer,0) || isequal(pathfitxer,0)
        break;
    end
    Nomfitxer=strcat(pathfitxer,FIOName);
    load(Nomfitxer)
end;

%%
%Guardem totes les dades juntes en un arxiru per cada pacient
[stat,struc] = fileattrib;
PathCurrent = struc.Name; %Es troba el directori de treball

if D_FIS == 1 || D_FIS == 2
    Pc=FIOName(end-7:end-6);
    Ms=FIOName(end-4);
else
    Pc=fileNameImpedance(end-7:end-6);
    Ms=fileNameImpedance(end-4);
end
PathFolder=[PathCurrent '\dadesfinals\'];

if exist(PathFolder,'dir') == 0
    mkdir(PathCurrent,dadesfinals);
end

FolderName=['Pacient ' num2str(Pc) '\'];
PathFolder = [PathCurrent '\dadesfinals\' FolderName];

if exist(PathFolder,'dir') == 0
    mkdir([PathCurrent '\dadesfinals\'], FolderName);
end

matfile = strcat(PathFolder,'Pacient',Pc,'_Mesura_',Ms,'.mat');

if D_FIS == 1 || D_FIS == 2

save(matfile,'time_STFT','absZwt','phaseZwt','f','exc_line','PATO','data');
else
    save(matfile,'time_STFT','absZwt','phaseZwt','f','PATO','exc_line');
end

%%
%Estudi Imp-Freq
%Buquem màxims i mínims de l'espectre.
%Per trobar-los busquem la mitjana més alta i la més baixa

AB=absZwt(3:26,:);
PH=phaseZwt(3:26,:);
```

```
[M_ab,I_ab]=max(mean(AB));
[N_ab,J_ab]=min(mean(AB));

[M_ph,I_ph]=max(mean(PH));
[N_ph,J_ph]=min(mean(PH));

figure(3)
subplot(2,1,1);semilogx(f,absZwt(:,I_ab),'b')
hold on;grid on; semilogx(f,absZwt(:,J_ab),'r');
title('Modulació espectre d\'impedància');
axis([5000 1000000 0 700])
xlabel('Freqüència (Hz)')
ylabel('|Z(\omega)| (\Omega)');

subplot(2,1,2);semilogx(f,phaseZwt(:,I_ph),'b')
hold on;grid on; semilogx(f,phaseZwt(:,J_ph),'r');
%axis([5000 1000000 -15 15])
xlabel('Freqüència (Hz)')
ylabel('|Z(\omega)| (\Omega)');

%%
%Guardem les dades per fer estadístiques

EstName=['Estadística\'];
PathEst = [PathCurrent '\dadesfinals\' EstName];

if exist(PathEst,'dir') == 0
    mkdir([PathCurrent '\dadesfinals\'], EstName);
end

ImpEst=strcat(PathEst,'Pacient',Pc,'_Mesura_',Ms,'.mat');
save(ImpEst,'Z0','LOC','PATO','f');

%%

clear all
close all
clc
```

2.2 Estadística

```
%Estadística de dades obtingudes

%Aquest codi s'executa un cop s'han obtingut totes les dades de mesures de
%pacients

clear all

clc

%%

%Obrim els arxius emmagatzemats

%els hi assignem el nom de la seva matriu
```



```
%Dibuixem totes es dades obtingudes
cd E:\Respiratori\Matlab\dadesfinals\Estadistica
d = dir('*');

Matriupulmo=[];
Matriubronqui=[];
Matriupatologic=[];
k=0;
l=0;
q=0;

figure(5)
subplot(2,1,1)
for i = 3:length(d)
na=d(i).name;
load(na,'Z0','PATO','LOC','f');

if LOC == 0
    if PATO == 0
        COLOR='g';
    else
        COLOR='r';
    end
else
    if PATO == 0
        COLOR='b';
    else
        COLOR='r';
    end
end

semilogx(f,abs(Z0),'color',COLOR)
hold on;
end
title('Espectre d'impedància de totes les mesures');
```

```

axis([5000 1000000 0 700])
xlabel('Freqüència (Hz)', 'FontSize', 10)
ylabel('|Z(\omega)| (\Omega)', 'FontSize', 10)
grid on;

subplot(212)
for i = 3:length(d)
na=d(i).name;
load(na, 'Z0', 'PATO', 'LOC', 'f');

if LOC == 0
    if PATO == 0
        COLOR='g';
    else
        COLOR='r';
    end
else
    if PATO == 0
        COLOR='b';
    else
        COLOR='r';
    end
end

semilogx(f, rad2deg(unwrap(angle(Z0))), 'color', COLOR)
hold on;

end

axis([5000 1000000 -20 10])
xlabel('Freqüència (Hz)', 'FontSize', 10)
ylabel('fase de Z(\omega) (°)', 'FontSize', 10)
grid on;

clear('d', 'i', 'na', 'nom', 'str', 'Z0', 'PATO', 'LOC', 'COLOR')

```

```
%%
%Dibuixem els pacients sans
d = dir('*');

figure(6)
subplot(2,1,1)
for i = 3:length(d)
na=d(i).name;
load(na,'Z0','PATO','LOC','f');
if PATO == 0
    if LOC == 0
        COLOR='g';
    else
        COLOR='b';
    end
semilogx(f,abs(Z0),'color',COLOR)
hold on;
end
end

title('Espectre d\'impedància de pacients sans');
axis([5000 1000000 0 700])
xlabel('Freqüència (Hz)','FontSize',10)
ylabel('|Z(\omega)| (\Omega)','FontSize',10)
grid on;

subplot(212)
for i = 3:length(d)
na=d(i).name;
load(na,'Z0','PATO','LOC','f');
if PATO == 0
    if LOC == 0
        k=k+1;
        Matriupulmo(:,k)=Z0;
        COLOR='g';
    else
```

```

        l=l+1;

        Matriubronqui(:,l)=Z0;

        COLOR='b';

    end

semilogx(f,rad2deg(unwrap(angle(Z0))), 'color',COLOR)

hold on;

end

end

axis([5000 1000000 -20 10])
xlabel('Freqüència (Hz)', 'FontSize',10)
ylabel('fase de Z(\omega) (°)', 'FontSize',10)
grid on;

clear('d','i','na','nom','str','Z0','PATO','LOC','COLOR','k','l','f')

%%
%Patològics-pulmo sa

d = dir('*');

figure(7)
subplot(2,1,1)
for i = 3:length(d)
na=d(i).name;
load(na,'Z0','PATO','LOC','f');
if LOC == 0
    if PATO == 0
        COLOR='g';

    else

        q=q+1;
        Matriupatologic(:,q)=Z0;
        COLOR='r';

    end

semilogx(f,abs(Z0), 'color',COLOR);

end

```

```
hold on;

end

title('Espectre d\'impedància pulmons sans-pato');
axis([5000 1000000 0 700])
xlabel('Freqüència (Hz)', 'FontSize', 10)
ylabel('|Z(\omega)| (\Omega)', 'FontSize', 10)
grid on;

subplot(212)
for i = 3:length(d)
na=d(i).name;
load(na, 'Z0', 'PATO', 'LOC', 'f');
if LOC == 0
    if PATO == 0
        COLOR='g';
    else
        COLOR='r';
    end
end

semilogx(f, rad2deg(unwrap(angle(Z0))), 'color', COLOR)
end
hold on;
end

axis([5000 1000000 -20 10])
xlabel('Freqüència (Hz)', 'FontSize', 10)
ylabel('fase de Z(\omega) (°)', 'FontSize', 10)
grid on;

clear('d', 'i', 'na', 'nom', 'str', 'Z0', 'PATO', 'LOC', 'COLOR', 'q')

%%
MatPulAbs=abs(Matriupulmo); %Matriu dels moduls
```

```
MatBrqAbs=abs (Matriubronqui) ;
```

```
MatPatAbs=abs (Matriupatologic) ;
```

```
MatPulPh=rad2deg (unwrap (angle (Matriupulmo))) ; %Matriu de les fases
```

```
MatBrqPh=rad2deg (unwrap (angle (Matriubronqui))) ;
```

```
MatPatPh=rad2deg (unwrap (angle (Matriupatologic))) ;
```

```
% Càlcul de mitjanes en grups d'estudi
```

```
MitjapulmoA=mean (MatPulAbs, 2) ;
```

```
MitjabronquiA=mean (MatBrqAbs, 2) ;
```

```
MitjapatologicA=mean (MatPatAbs, 2) ;
```

```
MitjapulmoP=mean (MatPulPh, 2) ;
```

```
MitjabronquiP=mean (MatBrqPh, 2) ;
```

```
MitjapatologicP=mean (MatPatPh, 2) ;
```

```
%Càlcul de la Desviació Estàndard
```

```
%MÒDUL
```

```
DesviacioStdPulmoAbs=std (MatPulAbs, 0, 2) ; %Mesures de pulmó sa en mòdul
```

```
DesMaxPulAbs=MitjapulmoA+DesviacioStdPulmoAbs; %Màxima
```

```
DesMinPulAbs=MitjapulmoA-DesviacioStdPulmoAbs; %Mínima
```

```
DesviacioStdBronquiAbs=std (MatBrqAbs, 0, 2) ; %Mesures de bronqui en mòdul
```

```
DesMaxBrqAbs=MitjabronquiA+DesviacioStdBronquiAbs; %Màxima
```

```
DesMinBrqAbs=MitjabronquiA-DesviacioStdBronquiAbs; %Mínima
```

```
DesviacioStdPatologicAbs=std (MatPatAbs, 0, 2) ; %Mesures de pulmó sa en mòdul
```

```
DesMaxPatAbs=MitjapatologicA+DesviacioStdPatologicAbs; %Màxima
```

```
DesMinPatAbs=MitjapatologicA-DesviacioStdPatologicAbs; %Mínima
```

```
%FASE
```

```
DesviacioStdPulmoPh=std (MatPulPh, 0, 2) ; %Mesures de pulmo en fase
```

```
DesMaxPulPh=MitjapulmoP+DesviacioStdPulmoPh; %Màxima
DesMinPulPh=MitjapulmoP-DesviacioStdPulmoPh; %Mínima

DesviacioStdBronquiPh=std(MatBrqPh,0,2); %Mesures de bronqui en fase

DesMaxBrqPh=MitjabronquiP+DesviacioStdBronquiPh; %Màxima
DesMinBrqPh=MitjabronquiP-DesviacioStdBronquiPh; %Mínima

DesviacioStdPatologicPh=std(MatPatPh,0,2); %Mesures de bronqui en fase

DesMaxPatPh=MitjapatologicP+DesviacioStdPatologicPh; %Màxima
DesMinPatPh=MitjapatologicP-DesviacioStdPatologicPh; %Mínima

%%
% Dibuixem l'estadística dels grups
% Dibuix de mitjana i desviació standard de pacients sans

figure(8)
% Dibuixem el mòdul
subplot(211);semilogx(f,MitjabronquiA,'b','LineWidth',1.5)%Bronqui
hold on;
title('Diferències entre pulmó i bronqui');
axis([5000 1000000 0 700])
xlabel('Freqüència (Hz)')
ylabel('|Z(\omega)| (\Omega)');
plot(f,DesMaxBrqAbs,'--b','LineWidth',1.5)
plot(f,DesMinBrqAbs,'--b','LineWidth',1.5)
plot(f,MitjapulmoA,'g','LineWidth',1.5); %Pulmo
plot(f,DesMaxPulAbs,'--g','LineWidth',1.5)
plot(f,DesMinPulAbs,'--g','LineWidth',1.5)
grid on;

% Dibuixem la fase
```

```

subplot(212);semilogx(f,MitjabronquiP,'b','LineWidth',1.5)%Bronqui
hold on;
ylabel('fase de  $Z(\omega)$  (graus)')
xlabel('Freqüència (Hz)')
axis([5000 1000000 -20 10])
plot(f,DesMaxBrqPh,'--b','LineWidth',1.5);
plot(f,DesMinBrqPh,'--b','LineWidth',1.5);
plot(f,MitjapulmoP,'g','LineWidth',1.5);%Pulmo
plot(f,DesMaxPulPh,'--g','LineWidth',1.5);
plot(f,DesMinPulPh,'--g','LineWidth',1.5);
grid on;

%Diferències entre pulmo sa i patologic

figure(9)
% Dibuixem el mòdul
subplot(211);semilogx(f,MitjapatologicA,'r','LineWidth',1.5)%Patologic
hold on;
title('Diferències entre pulmó sa i patològic');
axis([5000 1000000 0 700])
xlabel('Freqüència (Hz)')
ylabel('  $|Z(\omega)|$  ( $\Omega$ ) ');
plot(f,DesMaxPatAbs,'--r','LineWidth',1.5)
plot(f,DesMinPatAbs,'--r','LineWidth',1.5)
plot(f,MitjapulmoA,'g','LineWidth',1.5); %Pulmo
plot(f,DesMaxPulAbs,'--g','LineWidth',1.5)
plot(f,DesMinPulAbs,'--g','LineWidth',1.5)
grid on;

% Dibuixem la fase
subplot(212);semilogx(f,MitjapatologicP,'r','LineWidth',1.5)%Patologic
hold on;
ylabel('fase de  $Z(\omega)$  (graus)')
xlabel('Freqüència (Hz)')
axis([5000 1000000 -20 10])

```



```
plot(f,DesMaxPatPh,'--r','LineWidth',1.5);
plot(f,DesMinPatPh,'--r','LineWidth',1.5);
plot(f,MitjapulmoP,'g','LineWidth',1.5);%Pulmo
plot(f,DesMaxPulPh,'--g','LineWidth',1.5);
plot(f,DesMinPulPh,'--g','LineWidth',1.5);
grid on;

figure(10)
% Dibuixem el mòdul
subplot(211);semilogx(f,MitjabronquiA,'b','LineWidth',1.5)%Patologic
hold on;
title('Diferències entre grups');
axis([5000 1000000 0 700])
xlabel('Freqüència (Hz)')
ylabel('|Z(\omega)| (\Omega)');
plot(f,DesMaxBrqAbs,'--b','LineWidth',1.5)
plot(f,DesMinBrqAbs,'--b','LineWidth',1.5)
plot(f,MitjapulmoA,'g','LineWidth',1.5); %Pulmo
plot(f,DesMaxPulAbs,'--g','LineWidth',1.5)
plot(f,DesMinPulAbs,'--g','LineWidth',1.5)
plot(f,DesMaxPatAbs,'--r','LineWidth',1.5)
plot(f,DesMinPatAbs,'--r','LineWidth',1.5)
plot(f,MitjapatologicA,'r','LineWidth',1.5)
grid on;

% Dibuixem la fase
subplot(212);semilogx(f,MitjabronquiP,'b','LineWidth',1.5);%Patologic
hold on;
ylabel('fase de Z(\omega) (graus)')
xlabel('Freqüència (Hz)')
axis([5000 1000000 -20 10])
plot(f,DesMaxBrqPh,'--b','LineWidth',1.5);
plot(f,DesMinBrqPh,'--b','LineWidth',1.5);
plot(f,MitjapulmoP,'g','LineWidth',1.5); %Pulmo
```

```
plot(f,DesMaxPulPh,'--g','LineWidth',1.5);
plot(f,DesMinPulPh,'--g','LineWidth',1.5);
plot(f,DesMaxPatPh,'--r','LineWidth',1.5);
plot(f,DesMinPatPh,'--r','LineWidth',1.5);
plot(f,MitjapatologicP,'r','LineWidth',1.5)
grid on;
```

2.3 Estudi temporal i mostrejat

```
%%
%Estudi relació Imp-Temps

if D_FIS == 1 || D_FIS == 2
    T0=T0*1000+1;
    Tf=Temps*1000;
    T=T0+Tf-1;
    L=length(absZwt);

    E=data(T0:T,1);
    ECG=resample(E,L,Tf);
    Ek=max(ECG) - ( (max(ECG)-min(ECG))/2 );

    ECG=ECG-Ek;
    ECG=ECG./ (max(ECG)-Ek);

    Temp_Int=(data(T0:T,2))./0.04;
    Temp_Ref=(data(T0:T,3))./10;
    Ti=dtrend((Temp_Ref-Temp_Int),'linear');
    TPR=resample(Ti,L,Tf);
    Tk=max(TPR) - ( (max(TPR)-min(TPR))/2 );

    TPR=TPR-Tk;

    TPR=TPR./ (max(TPR)-Tk);

    Amin=absZwt(Fr1,:);
    Amax=absZwt(Fr2,:);
    Kmin=max(Amin) - ( (max(Amin)-min(Amin))/2 ); %busquem K per restar el
valor mig entre maxim i minim
    Kmax=max(Amax) - ( (max(Amax)-min(Amax))/2 );

    Amin=Amin-Kmin;
    Amax=Amax-Kmax;

    Fmin=phaseZwt(Fr1,:);
    Fmax=phaseZwt(Fr2,:);
    FKmin=max(Fmin) - ( (max(Fmin)-min(Fmin))/2 );
    FKmax=max(Fmax) - ( (max(Fmax)-min(Fmax))/2 );

    Fmin=Fmin-FKmin;
    Fmax=Fmax-FKmax;
```

```
if D_FIS == 2
    R=data(T0:T,4);
    RESP=resample(R,L,Tf);
end

figure(4)
subplot(2,1,1);plot(time_STFT,TPR,'c');
hold
on;plot(time_STFT,ECG,'r','linewidth',0.7);plot(time_STFT,Amin./max(Amin),'
b','linewidth',0.7);
xlabel('time (s)');ylabel('Resistance (\Omega)');
%axis([0 12 -1.2 1.2]);
grid on;
title('Estudi baixa freqüència')

if D_FIS == 2
    plot(time_STFT,RESP,'g');
end

subplot(2,1,2);plot(time_STFT,Fmin./max(Fmin),'b');
hold
on;plot(time_STFT,TPR,'c');plot(time_STFT,ECG,'r','linewidth',0.7);
xlabel('time (s)');ylabel('Reactance (Graus)');
grid on;
%axis([0 12 -8 0]);

if D_FIS == 2
    plot(time_STFT,RESP,'g');
end

figure(5)
subplot(2,1,1);plot(time_STFT,TPR,'c');
hold
on;plot(time_STFT,ECG,'r','linewidth',0.7);plot(time_STFT,Amx./max(Amx),'
b','linewidth',0.7);
xlabel('time (s)');ylabel('Resistance (\Omega)');
%axis([0 12 -1.2 1.2]);
grid on;
title('Estudi alta freqüència')

if D_FIS == 2
    plot(time_STFT,RESP,'g');
end

subplot(2,1,2);plot(time_STFT,Fmax./max(Fmax),'b');
hold
on;plot(time_STFT,TPR,'c');plot(time_STFT,ECG,'r','linewidth',0.7);
xlabel('time (s)');ylabel('Reactance (Graus)');
grid on;
%axis([0 12 -8 0]);

if D_FIS == 2
    plot(time_STFT,RESP,'g');
end

end

%%
%Guardem les figures obtingudes
```

```
pngfileI = strcat(PathFolder, 'Pacient', Pc, '_Mesura_', Ms, '_Espectre  
impedancia.png');  
pngfileM =  
strcat(PathFolder, 'Pacient', Pc, '_Mesura_', Ms, '_MaximsMinims.png');  
  
saveas (figure (9), pngfileI);  
saveas (figure (3), pngfileM);  
  
if D_FIS == 1 || D_FIS == 2  
    pngfileB =  
    strcat(PathFolder, 'Pacient', Pc, '_Mesura_', Ms, '_Baixafrequncia.png');  
    pngfileA =  
    strcat(PathFolder, 'Pacient', Pc, '_Mesura_', Ms, '_Altafrequncia.png');  
  
    saveas (figure (4), pngfileB);  
    saveas (figure (5), pngfileA);  
end
```

2.4 Funció estudifreqtemp

```
figure (1)  
pause(1)  
  
Fr1=2;  
for Fr1=2:25  
  
    Fr1 = Fr1+1;  
  
    Amin=absZwt (Fr1, :);  
    Kmin=max (Amin) - ((max (Amin) -min (Amin)) /2);  
    Amin=Amin-Kmin;  
  
    Fmin=phaseZwt (Fr1, :);  
    FKmin=max (Fmin) - ((max (Fmin) -min (Fmin)) /2);  
    Fmin=Fmin-FKmin;  
  
    subplot (2,1,1);plot (time_STFT,TPR, 'c');  
    hold  
    on;plot (time_STFT,ECG, 'r', 'linewidth', 0.7);plot (time_STFT, Amin./max (Amin), '  
b', 'linewidth', 0.7);  
    xlabel('time (s)');ylabel('Resistance (\Omega)');  
    grid on;  
    grid minor;
```

```
if D_FIS == 2
    plot(time_STFT,RESP,'g');
end

hold off
title(['Freqüència:' num2str(f(Fr1)) 'Hz']);
pause(0.5)
end

Fr1=2;
for Fr1=2:25

    Fr1 = Fr1+1;

    Amin=absZwt(Fr1,:);
    Kmin=max(Amin)-((max(Amin)-min(Amin))/2);
    Amin=Amin-Kmin;

    Fmin=phaseZwt(Fr1,:);
    FKmin=max(Fmin)-((max(Fmin)-min(Fmin))/2);
    Fmin=Fmin-FKmin;

    subplot(2,1,2);plot(time_STFT,Fmin./max(Fmin),'b');
    hold
on;plot(time_STFT,TPR,'c');plot(time_STFT,ECG,'r','linewidth',0.7);
    xlabel('time (s)');ylabel('Reactance (Graus)');
    grid on;
    grid minor;

    if D_FIS == 2
        plot(time_STFT,RESP,'g');
    end
    hold off
    title(['Freqüència:' num2str(f(Fr1)) 'Hz']);
    pause(0.5)
end
```

2.5 Filtratge

```
absZ=dtrend(absZwt(Fr1,:));
phZ=dtrend(phaseZwt(Fr1,:));

absZO=absZwt(Fr1,:); %Senyal original sense el dtrend
phZO=phaseZwt(Fr1,:);

%Frequència de mostreig
fs=1/(mean(diff(time_STFT)));

[Fmean]=buscarecg(ECG,fs,time_STFT)

ftre=Fmean-0.2;

%Respiració: Es filtren les freqüències més altes que la freqüència de tall
%ftre. Llavors s'elimina l'ECG

[a,b]=butter(2,ftre/fs);

respA=filtfilt(a,b,absZ);
respP=filtfilt(a,b,phZ);

respAO=filtfilt(a,b,absZO);
respPO=filtfilt(a,b,phZO);

%Dibuix
figure(1)
subplot(2,1,1);
plot(time_STFT,absZ,':');
hold on;
plot(time_STFT,respA,'-');
grid on;
title('Ventilació pulmonar');
xlabel('temps (s)');

subplot(2,1,2);
```

```
plot(time_STFT,phZ,':');
hold on;
plot(time_STFT,respP,'-');
grid on;
xlabel('temps (s)');

% Disseny del filtre. Filtratge de modulació respiració
% Obtenció de modulació ECG

[c,d]=butter(1,[0.01 0.7]*2/fs,'stop');

heartA=filtfilt(c,d,absZ);
heartP=filtfilt(c,d,phZ);
hA=dtrend(heartA);
hP=dtrend(heartP);

%Dibuix
figure(2)
subplot(2,1,1);
plot(time_STFT,absZ./max(absZ),':');
hold on;
plot(time_STFT,hA./max(hA),'-');
title('Filtratge de ECG');
grid on;

subplot(2,1,2);
plot(time_STFT,phZ./max(phZ),':');
hold on;
plot(time_STFT,hP./max(hP),'-');
grid on;

% Comparació amb les dades adquirides

figure(3)
subplot(2,1,1);
```

```
plot(time_STFT,absZ,'b:');
hold on;
plot(time_STFT,hA,'b-');
plot(time_STFT,ECG,'r');
title('Filtratge de ECG');
grid on;

subplot(2,1,2);
plot(time_STFT,phZ,'b:');
hold on;
plot(time_STFT,hP,'b-');
plot(time_STFT,ECG,'r');
grid on;

%%
%Obtenció de senyals

%Senyal de cicle cardíac
ReA=absZ-respA;
ReP=phZ-respP;

ReAO=absZO-respAO;
RePO=phZO-respPO;

figure(4)
subplot(2,1,1);
plot(time_STFT,ReA,'b');
hold on;
plot(time_STFT,absZ,'b:');
plot(time_STFT,ECG,'r');
xlabel('temps (s)');
title('Ritme cardíac');

subplot(2,1,2);
plot(time_STFT,ReP,'b');
hold on;
```



```
plot(time_STFT,phZ,'b:');
plot(time_STFT,ECG,'r');
xlabel('temps (s)');

%Senyal original - respiració

figure(5)
subplot(2,1,1);
plot(time_STFT,respAO);
hold on;
plot(time_STFT,absZO,'b:');
if D_FIS==2
plot(time_STFT,RESP,'g');
end
xlabel('temps (s)');
title('Ventilació pulmonar');
grid on; axis tight

subplot(2,1,2);
plot(time_STFT,respPO);
hold on;
plot(time_STFT,phZO,'b:');
if D_FIS==2
plot(time_STFT,RESP*3,'g');
end
xlabel('temps (s)');
grid on; axis tight;

%Senyal original de ECG

figure(6)
subplot(2,1,1);
plot(time_STFT,ReAO,'b');
hold on;
plot(time_STFT,absZO,'b:');
```

```
xlabel('temps (s)');  
title('Modulació ECG real');  
  
subplot(2,1,2);  
plot(time_STFT,RePO, 'b');  
hold on;  
plot(time_STFT,phZO, 'b:');  
  
xlabel('temps (s)');
```

2.6 Funció buscarecg

```
function [Fmean] = buscarecg(ECG,fs,time_STFT)  
  
ecg=diff(ECG); %Derivada  
ecg2=ecg.^2;  
  
[a,b]=butter(2,4/fs); %Filtre passa baix  
elec=filtfilt(a,b,ecg2);  
  
maxims=[];  
for q=2:length(elec)-1 %Bucle per la detecció de màxims  
    if elec(q)>elec(q-1)&&elec(q)>elec(q+1)  
        maxims(end+1)=q;  
    end  
end  
  
tmax=maxims./fs; %Passem de mostres a temps  
y=[-1 1];  
plot([tmax(1) tmax(1)],y)  
hold on;  
for k=2:length(tmax) %Bucle pel dibuix de línies verticals en cada punt  
    plot([tmax(k) tmax(k)],y)  
end
```

```
grid on; axis tight
```

```
punts=maxims./fs;
```

```
Period=diff(punts); %Vector de períodes respiratoris entre punts
```

```
Freq=1./Period;
```

```
Fmean=mean(Freq); %Frequència cardíaca mitjana
```

```
end
```